

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

DIE AMEISENSÄURE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Werner Johann Trautner
aus Walkersbrunn

1976 № 63

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

DIE AMEISENSÄURE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Werner Johann Trautner
aus Walkersbrunn

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 02. Februar 1976

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Chemische Eigenschaften der Ameisensäure	9
2. Der Stoffwechsel der Einkohlenstoffverbindungen unter besonderer Berücksichtigung der Ameisensäure	11
2.1. Die Bildung von Formaldehyd und Ameisensäure im biologischen System	11
2.1.1. Liste der Formiat-"bildner"	11
2.1.2. Die Produktion des Formaldehyds aus biologischen Verbindungen	13
2.1.3. Die Bildung der Ameisensäure aus Methanol und Aceton	15
2.1.4. Die Entstehung der Ameisensäure aus Glycin, Serin und Methylgruppen	17
2.1.5. Die Ameisensäure im Tryptophanabbau	19
2.1.6. Die Ameisensäure im Histidinabbau	20
2.2. Der Einbau von C_1 -Körpern in größere Moleküle	21
2.2.1. Der Einbau im Purin- und Pyrimidinring	21
2.2.2. Die Ameisensäure und andere C_1 -Körper als Vorstufen von Serin und Methylgruppen	23

	Seite
2.3. Die Rolle der Folsäure und anderer Vitamine	25
2.3.1. Folsäure und B ₁₂	26
2.3.2. Der Einfluß der Folsäure auf die Synthese labiler Methylgruppen	28
2.3.3. Der Einfluß der Folsäure auf das Serin = Glycin-System	28
2.3.4. Die Folsäure im Metabolismus des Histidins	30
3. Nachweis der Ameisensäure, einige einfache Methoden	32
3.1. Chemischer Nachweis der Ameisensäure	32
3.1.1. In Blut und Harn	33
3.1.2. In Fischkonserven	36
3.1.3. In alkoholfreien Getränken	37
3.2. Gaschromatographische Analyse niederer Fett- säuren (C ₁ - C ₅)	39
3.3. Nachweis von 14C-Ameisensäure	40
3.3.1. Anwendung bei Stoffwechseluntersuchungen	40
3.3.2. Nachweis	41

4.	Stoffwechselversuche mit Ameisensäure und Formiaten unter besonderer Berücksichtigung der Ameisensäure als Konservierungsmittel	42
4.1.	Stoffwechselversuche mit Ameisensäure und Formiaten	42
4.1.1.	Untersuchungen nach Belastung mit Ameisensäure	44
4.1.2.	Untersuchungen nach Belastung mit Na-Formiat	46
4.1.3.	Untersuchungen nach Belastung mit K-Formiat und Ca-Formiat	49
4.2.	Beeinflussung des Ameisensäurestoffwechsels durch verschiedene Faktoren	50
4.2.1.	Die Rolle der Leber im Stoffwechsel der Ameisensäure und des Formaldehyds	51
4.2.2.	Folsäure	52
4.3.	Einfluß verschiedener Nahrungsmittel auf die Ameisensäureausscheidung	53
4.4.	Die Verwendung der Ameisensäure als Konservierungsmittel	55
4.4.1.	Gesetzliche Bestimmungen	55
4.4.2.	Schwierigkeiten bei der Einhaltung der Konzentration	58

4.5.	Weitere industrielle Anwendungsgebiete der Ameisensäure	59
5.	Veterinärmedizinische Aspekte	60
5.1.	Natürliche Vorkommen der Ameisensäure unter besonderer Berücksichtigung der Formionen	60
5.2.	Versuche von Wood	61
5.2.1.	Die Ameisensäure als Prophylacticum bei Infekten mit <i>Candida albicans</i>	61
5.2.2.	Einfluß der Ameisensäure auf manifeste Infektionen mit Erregern der <i>Candida</i> -Gruppe	63
6.	Die Methanolvergiftung unter besonderer Berücksichtigung der Ameisensäure	66
6.1.	Die Oxydation von Methanol zu Ameisensäure	66
6.2.	Zum Mechanismus der Methanolvergiftung	70
6.2.1.	Die metabolische Acidose bei der Methanolvergiftung des Hundes	70
6.2.2.	Der Einfluß des Blut-pH auf die Toxizität der Ameisensäure	71
6.2.3.	Beeinflussung der Acidose durch Trispuffer und Na-bicarbonat	72

6.3.	Beeinflussung des Methanolstoffwechsels und Therapie	73
6.3.1.	Äthanol	74
6.3.2.	Tolbutamid	74
6.3.3.	Phosphorsäure	75
7.	Vergiftungen mit Ameisensäure	76
7.1.	Überblick über die in der Literatur beschriebenen Fälle	76
7.2.	Vergleich der Sektionsprotokolle bzw. entsprechender Angaben	78
7.2.1.	Sektionsbefund des von Lutz beschriebenen Falles	78
7.2.2.	Auszug aus dem Sektionsprotokoll des von Schneider mitgeteilten Falles	81
7.2.3.	Die wichtigsten Sektionsbefunde von Holzer	83
7.2.4.	Vergleich der von den Autoren erhobenen Befunde	85
7.3.	Die Ameisensäurevergiftung am Beispiel des von Moeschlin beschriebenen Falles	88
7.4.	Therapie der Ameisensäurevergiftung	90

8.	Vergiftungen und Verätzungen mit Ameisensäure im Kindesalter	92
8.1.	Statistische Angaben	92
8.2.	Darstellung der Fälle	93
8.2.1.	Vergleich der Unfallhergänge	93
8.2.2.	Befunde und Behandlung der Verätzungsfälle	95
8.2.3.	Verlauf und Therapie eines Falles mit Ameisensäurevergiftung	97
8.3.	Angaben zu den aufgeführten Entkalkern	101
9.	Diskussion	103
10.	Zusammenfassung	108

1. Chemische Eigenschaften der Ameisensäure

Die Ameisensäure, *acidum formicicum*, erhielt ihren Namen von der Waldameise, *Formica rufa*, in der sie Ende des 17. Jahrhunderts entdeckt wurde. Aus ihrer chemischen Formel, HCOOH , errechnet sich ein Molgewicht von 46,03. Die chemisch reine, hundertprozentige Ameisensäure ist eine wasserklare, farblose Flüssigkeit mit stechendem, fast schwefeldioxidartigem Geruch. Ihre Dichte beträgt 1,22, bei der gewöhnlich verdünnten Säure 1,057 - 1,06 (25 %ig). Die Ameisensäure ist mit Wasser, Alkohol und Äther in jedem Verhältnis mischbar. Die reine Säure schmilzt bei $8,6^{\circ}$ und siedet bei $100,6^{\circ}$. Sie ist eine sehr starke organische Säure und enthält etwa 3,5 - 4mal mehr Wasserstoffionen als Essigsäure gleicher prozentualer Konzentration. Metalle wie Zink, Eisen, Magnesium usw. lösen sich in Ameisensäure unter Wasserstoffentwicklung auf. Dabei wird das H^+ -Ion der COOH -Gruppe durch Metallionen ersetzt und es entstehen ameisen-saure Salze, die Formiate. Da die Ameisensäure eine Aldehydgruppe trägt, reduziert sie ammoniakalische Silbernitratlösungen. Dämpfe der Ameisensäure lassen sich an der Luft entzünden und brennen mit blauer Flamme, Gemische von Ameisensäuredämpfen und Luft sind innerhalb des Mischungsverhältnisses 1 : 6 und 1 : 2 explosibel. Übergießt man

Formiate mit konzentrierter Schwefelsäure, so entsteht CO, welches beim Anzünden an der Probierglasmündung mit blauer Flamme brennt. Gießt man über die Formiate einige Tropfen Äthylalkohol und die gleiche Menge konz. Schwefelsäure, so entsteht der arrakähnlich riechende Ameisensäureäthylester.

Technisch wird Ameisensäure aus Ätznatron und Kohlenoxid (Generatorgas) bei 8 atm. und 120° als Na-formiat gewonnen. Aus diesem Formiat setzt man durch Schwefelsäure Ameisensäure frei.

2. Der Stoffwechsel der Einkohlenstoffverbindungen unter besonderer Berücksichtigung der Ameisensäure

2.1. Die Bildung von Formaldehyd und Ameisensäure im biologischen System

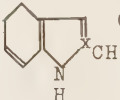
Alle Moleküle mit einem einzigen Kohlenstoffatom, die kleinsten Bausteine der Zelle, gehen im Organismus in den Einkohlenstoff-"pool" ein. Diese Einkohlenstoffeinheiten werden hier umgewandelt, übertragen und für die Syntheseprozesse in der Zelle verwendet.

Das Vorkommen von Ameisensäure in Blut, Urin und Muskel ist seit den Anfängen der Biochemie bekannt. Es sei hiermit nur auf die Experimente *Thudicum*s aus dem Jahr 1877 hingewiesen. Es ist jedoch durch verschiedene Untersuchungen bekannt, daß die beiden starken Zellgifte Ameisensäure und Formaldehyd nicht frei in der Zelle vorkommen.

2.1.1. Liste der Formiat-"bildner"

Ameisensäure, und in geringerem Umfang Formaldehyd, entstehen beim Abbau der in umseitiger Tabelle aufgeführten Verbindungen.

Tabelle 1 Liste der Formiat-"Bildner" (nach B a c h 1955)

Tryptophan		$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$	
Histidin		$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$	
Methanol	XCH_3OH		
Aceton	$\text{CH}_3\text{-CO-XCH}_3$		
Methionin	$\text{COOH-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-(XCH}_3\text{)}$		
Cholin	$\text{CH}_2\text{OH-CH}_2\text{N}^+(\text{XCH}_3)_3$		
Betain	$\text{CH}_2\text{N}^\oplus(\text{XCH}_3)_3\text{-COOH}$		HCOOH
Dimethylthetin	$\text{CH}_2\text{S(XCH}_3)_2\text{-COOH}$		Ameisensäure
Serin	$\text{XCH}_2\text{OH-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$		
Glycin	$\text{XCH}_2(\text{NH}_2)\text{-COOH}$	Glyoxylsäure	XCHO-COOH
Pyruvat	$\text{XCH}_3\text{-CO-COOH}$		
Threonin	$\text{CH}_3\text{CHOH-XCH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$		
Sarcosin	$\text{CH}_2\text{NH(XCH}_3\text{)-COOH}$	via Formaldehyd	
Dimethylglycin	$\text{CH}_2\text{N(XCH}_3)_2\text{-COOH}$	via Formaldehyd	

2.1.2. Die Produktion des Formaldehyds aus biologischen Verbindungen

Die Bildung des Formaldehyds im Organismus wurde besonders von M a c k e n z i e (1950) untersucht. Als Ergebnis stellte er fest, daß Formaldehyd eine natürlich vorkommende Verbindung des tierischen Organismus ist und bei der Oxydation bestimmter Methylgruppen zu Ameisensäure und CO_2 nach folgendem vereinfachten Schema entsteht:



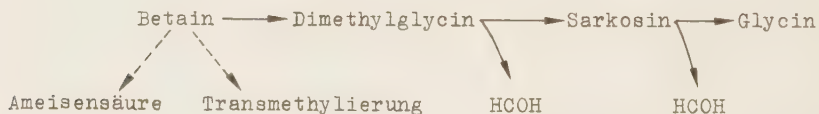
In den angeführten Experimenten von M a c k e n z i e (1950, 1953) über den Abbau der Methylgruppen von Sarkosin zu CO_2 wurde Formaldehyd als Zwischenprodukt der Oxydation festgestellt. ^{14}C -markiertes Sarkosin wurde zu Leberhomogenat gegeben und daraus $^{14}\text{CH}_2\text{O}$ isoliert. Es konnte auch bei Zugabe von Methanol zu Leberhomogenat Formaldehyd festgestellt werden. Diese Ergebnisse bestätigen eine früher veröffentlichte Beobachtung von H a n d l e r et al. (1941).

Weitere Untersuchungen von M a c k e n z i e (1953) ergaben die Bildung von Formaldehyd aus Sarkosin, Dimethylaminoäthanol, Dimethylglycin und Methanol nach Zugabe dieser

Verbindungen zu Leber- und Nierenhomogenat von Ratten. Der Nachweis von Formaldehyd, gebildet aus Methionin, Betain, Cholin, Glycin, Serin, Monomethylaminoäthanol oder Aminoäthanol war negativ.

Eine Untersuchung der Oxydasen, die diese Reaktionen katalysieren, zeigte, daß die Oxydasen für Dimethylglycin und Sarkosin in den Mitochondrien, jene für Methanol in der gelösten Fraktion lokalisiert sind.

Die Oxydation von Dimethylaminoäthanol konnte nur im intakten Homogenat beobachtet werden. Aus den Untersuchungen M a c k e n z i e s (1950, 1953) und denen von M u n t z (1950), der die Übertragung einer Methylgruppe des Betains auf einen Methylacceptor bei gleichzeitiger Bildung von Dimethylglycin darstellte, kann folgendes Schema für den Abbau erstellt werden:



Der Abbau von Betain kann somit entweder über Transmethylierung oder über Oxydation der Methylgruppe zu Formiat erfolgen. Fütterungsversuche ergaben eine erhöhte Ameisensäureausscheidung nach Fütterung mit Betain und Sarkosin.

2.1.3. Die Bildung der Ameisensäure aus Methanol und Aceton

Die gleichen Resultate erbrachten Fütterungsversuche mit Methanol und Aceton. Der Hauptweg der Methanolelimination ist nach R i e t b r o c k (1969) die Oxydation in folgenden Stufen:



Die Umsatzgeschwindigkeit ist für jede Stufe verschieden und stark speciesabhängig. Die Wirkung des Methanols schien nach der letzten zusammenfassenden Bearbeitung von C o o p e r und K i n i (1962) mit dem durch oxydative Umwandlung mittels ADH und Katalase entstehenden Formaldehyd geklärt. Erst vor einigen Jahren wurde klar,

daß Formaldehyd von höheren Organismen außerordentlich rasch zu Ameisensäure umgesetzt wird. Die Oxydation des Formaldehyds ist im Mechanismus noch nicht völlig aufgeklärt.

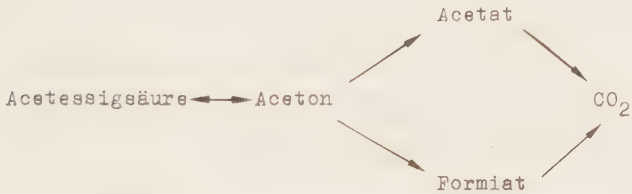
Bei den oben erwähnten Fütterungsversuchen konnten F r i e d m a n n und W e i n h o u s e (1954) nach Injektion von radiomarkiertem Aceton bei Ratten im Urin Ameisensäure mit hohem Isotopenanteil nachweisen.

Diese Resultate bestätigen die Erfahrungen von S a k a m i (1949, 1950, 1951) über die Bildung von Ameisensäure in seinen Versuchen, in welchen er den Einbau der Methylgruppe des Acetons in β -Stellung des Serins und Cholin und Methionin feststellte.

P l a u t und L a r d y (1950) zeigten, daß außer der Spaltung von Aceton in Acetat und Formiat auch die Carboxylierung zu Acetessigsäure im Organismus vorkommt und stellten folgende Gleichung auf:

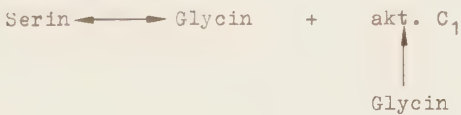


Durch die Experimente von P r i c e und R i t t e n -
berg (1950) kann diese Gleichung folgendermaßen erwei-
tert werden:



2.1.4. Die Entstehung der Ameisensäure aus Glycin, Serin und Methylgruppen

S h e m i n (1946) fand in früheren Isotopenversuchen,
daß Serin in Glycin und Formaldehyd gespalten werden kann.
S a k a m i (1949) zeigte später, daß diese Reaktion auch
in entgegengesetzter Richtung verläuft. Des weiteren fand
S a k a m i , daß das C-Atom, welches in β -Stellung des
Serins eingebaut werden kann, aus einem zweiten Molekül
Glycin gewonnen wird.



Die physiologische Bedeutung der Shemin'schen Reaktion wurde von A r n s t e i n und N e u b e r g e r (1953) untersucht, welche zu dem Ergebnis kamen, daß die umseitig angeführte Gleichung unter physiologischen Bedingungen in Richtung des Serins verläuft. Im Rahmen dieser Betrachtung ist die Oxydation des α -Kohlenstoffes des Glycins zu Formiat von besonderem Interesse, da durch diese Reaktion Glycin als C_1 -Donator herausgestellt wäre.

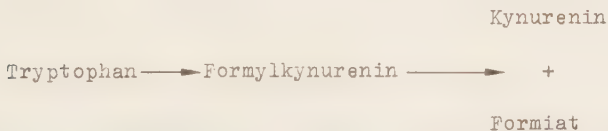
A r n s t e i n und N e u b e r g e r (1953) stellten fest, daß diese Reaktion von einem hohen Glycin-Spiegel abhängig ist. Die Synthese von Formiat aus Glycin, wie sie bei vielen Experimenten gefunden wurde, erfolgt nur bei hohen Gaben von Glycin. F r i e d m a n n und W e i n - h o u s e (1954) konnten nach Injektion von in α -Stellung radiomarkiertem Glycin eine erhöhte Ausscheidung von radioaktivem Formiat im Urin und radiomarkiertem CO_2 in der Atemluft nachweisen. Ähnliche Ergebnisse fand man mit in α -Stellung markierter Glyoxylsäure und in β -Stellung markiertem Serin als Testsubstanzen. Es zeigte sich, daß das β -Kohlenstoffatom des Serins in höherem Maße als das α -Carbon des Glycins als C_1 -Donator dient. Die schnellste und größte Produktion von Formiat wurde jedoch bei der Gabe von Sarkosin festgestellt. Die Ausscheidungsraten

waren zehnmal so hoch, als bei Glycin.

Threonin nimmt über seine Spaltung in Glycin und Acetat am C₁-Stoffwechsel indirekt teil. Es wird dabei auf die vorhergegangenen Abschnitte verwiesen.

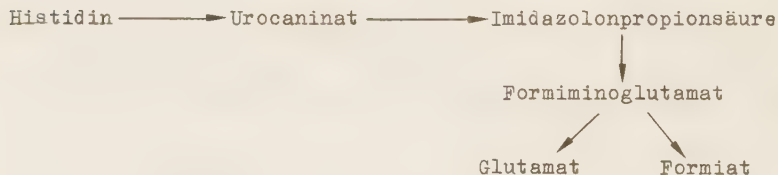
2.1.5. Die Ameisensäure im Tryptophanabbau

M a t s u o k a und Y o s h i m a t s u berichteten 1925 von einer neuen Substanz im Urin von Hasen, welchen Tryptophan verabreicht wurde. Diese Substanz wurde durch K o t a k e (1931) weiter untersucht und Kynurenin genannt. Tryptophan geht in Formylkynurenin über, welches durch eine Formylase hydrolysiert wird zu Ameisensäure und Kynurenin. Der Abbau vollzieht sich nach folgendem Schema:



2.1.6. Die Ameisensäure im Histidinabbau

Aus verschiedenen Ergebnissen erscheint es als sehr wahrscheinlich, daß Histidin eine wichtige Quelle für Einkohlenstoffeinheiten darstellt, aus welchen in weiteren Reaktionen Ameisensäure entsteht. S o u c y und B o u t h i l l i e r (1951) fanden, daß ungefähr 30 % der Kohlenstoffatome in 2-Stellung des Histidins im Serin von Leberprotein auftauchen bei mit radiomarkiertem Histidin gefütterten Ratten. Der Abbau des Histidins vollzieht sich nach folgendem Schema:



S p r i n s o n und R i t t e n b e r g (1952) stellten in Isotopenversuchen, in welchen C-2-markiertes Histidin Tauben verabreicht wurde, fest, daß das Isotop in C-2 und C-B-Stellung der Harnsäure eingebaut war. Es ist aus früheren Veröffentlichungen bekannt, daß diese zwei Purin-Kohlenstoffatome aus der Ameisensäure stammen.

2.2. Der Einbau von C₁-Körpern in größere Moleküle

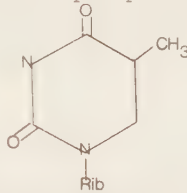
Bisher war nur die Rede von Reaktionen, in welchen Ameisensäure, Formaldehyd und andere C₁-Körper gebildet werden. Der Beweis für diese Reaktionen gründet sich auf den Nachweis jener C₁-Verbindungen in verschiedenen Molekülen und in ihrem Vorkommen im Urin nach Fütterungsversuchen. Es wird jedoch nur ein geringer Teil der Einkohlenstoffe hierbei erfaßt. Weitere Möglichkeiten für ihre Reaktionen sind die Oxydation zu CO₂ und der Einbau in größere Moleküle. Die hauptsächliche Verwendung von Formaldehyd und Ameisensäure im Organismus liegt in der Synthese von Purin, Pyrimidin, labilen Methylgruppen und Serin.

2.2.1. Der Einbau im Purin- und Pyrimidinring

Greenberg (1951) zeigt in seinen Experimenten mit Leberhomogenat, daß das Verschwinden von ¹⁴C-markierter Ameisensäure durch das Auftauchen isotonenhaltiger Purine erklärt werden kann. Insbesondere fand er Inosin, Inosin-5-phosphat und Hypoxanthin.

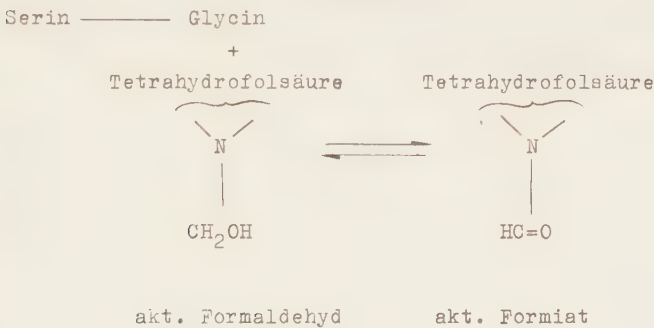
Buchanan und Mitarbeiter (1953) zeigten, daß das aus Ameisensäure entstandene C-Atom in 2- und 6-Stellung der Harnsäure eingebaut ist. An folgendem einfachen Schema kann der Aufbau der Purinnucleotide aufgezeigt werden.

Die Synthese des Pyrimidin-Ringes nimmt ihren Ausgang von der Asparaginsäure und vom Carbamylphosphat. Die Pyrimidin-nucleotide gehen aus Uridin-5-phosphat hervor. Der Einbau von Ameisensäure bzw. Formaldehyd ist nur bei Thymidin bekannt. Hierbei wird mittels aktiven Formaldehyds eine Methylgruppe in Desoxyuridin-5-phosphat eingeführt.



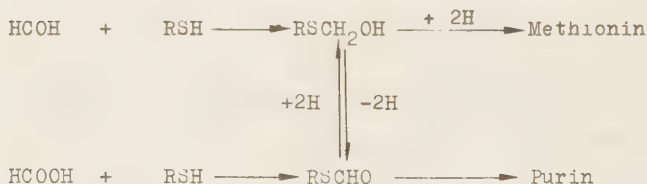
2.2.2. Die Ameisensäure und andere C_1 -Körper als Vorstufen von Serin und Methylgruppen

Der Einbau von Formiat in Serin wurde bereits erwähnt.



Nicht nur Formaldehyd und Methanol können über verschiedene Reaktionsschritte in β -Stellung des Serins eingebaut werden, sondern auch Ameisensäure über die Reaktion der Folsäure.

B e r g (1953) stellte die Theorie auf, daß die Synthese von Methionin aus Formaldehyd und Homocystein über einen ähnlichen Zwischenschritt, wie die Purinsynthese aus Ameisensäure verläuft und stellte folgendes Schema auf:



Er zeigte somit, daß Ameisensäure über verschiedene Zwischenstufen auch als labile Methylgruppe z.B. in Methionin eingebaut werden kann.

2.3. Die Rolle der Folsäure und anderer Vitamine

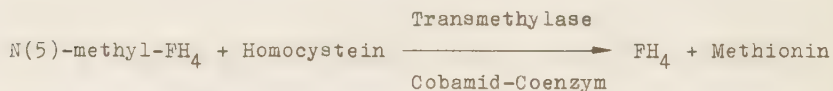
Der Einfluß der Folsäure wurde kurz erwähnt beim Abbau des Serins. Wenn auch der C_1 -Stoffwechsel hauptsächlich durch die Folsäure beeinflusst wird, so muß doch auch auf die anderen Vitamine hingewiesen werden, welche ebenfalls Einfluß auf die C_1 -Übertragung nehmen:

Tabelle 2 Vitamine und Coenzyme der C_1 -Übertragung
(nach R a p p o r t 1969)

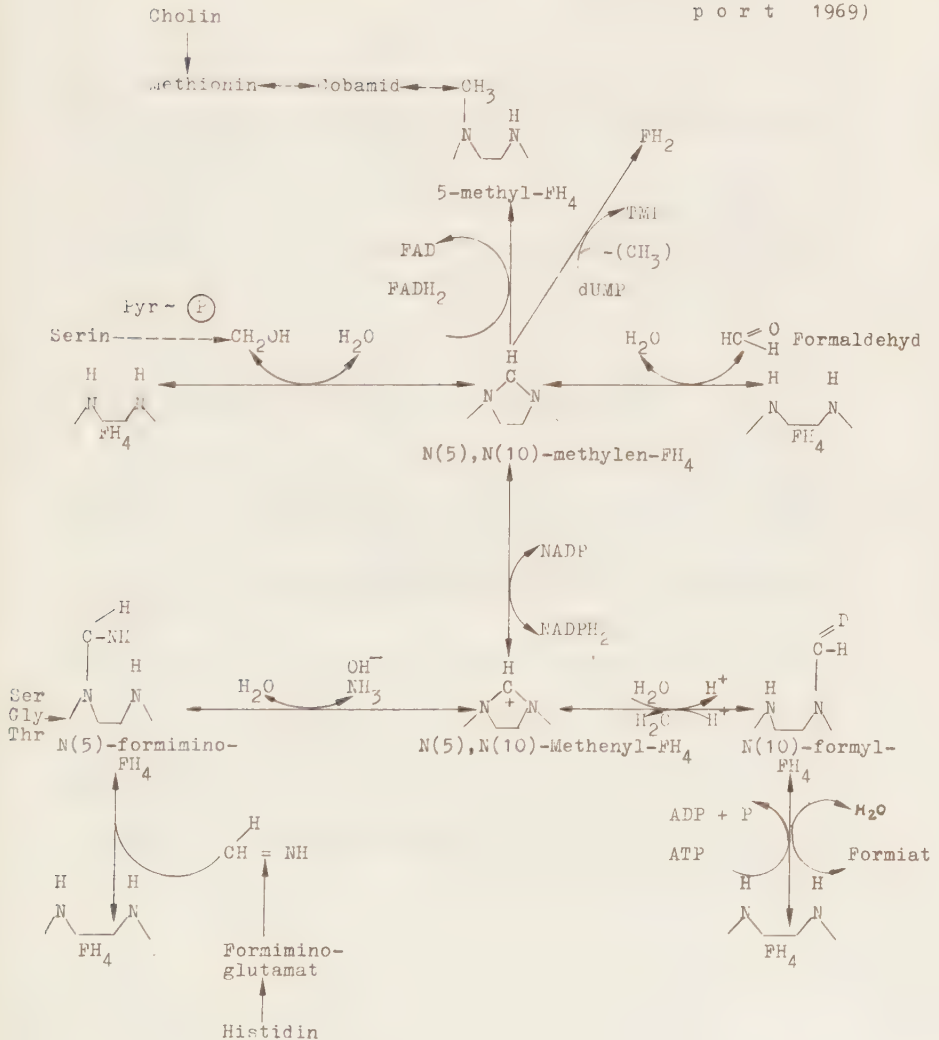
C_1 -Übertragung	Coenzym	Vitamin
-CH ₃	akt. Methionin	
	Cobamid	B ₁₂
-CHO		
-CH ₂ OH	Tetrahydro-	
-CHNH	folsäure	B ₂ -Komplex
CO ₂	Biotin	H

2.3.1. Folsäure und B₁₂

Die Untersuchungen über die biochemische Funktion des Cobalamins befinden sich noch im Fluß. Es spielt jedoch keine unerhebliche Rolle im Stoffwechsel der Methylgruppen. So ist die Funktion von Cobamid-Coenzym gesichert bei der Umwandlung von Methyl-Malonyl-CoA in Succinyl-CoA und wie folgende Gleichung zeigt, bei der Methylierung von Homocystein zu Methionin.



Die Rolle der Folsäure wird am besten durch das umseitige Schema veranschaulicht.



2.3.2. Der Einfluß der Folsäure auf die Synthese labiler Methylgruppen

Bei der Transmethylierung wird die intakte Methylgruppe unverändert übertragen. Im tierischen Organismus ist jedoch im gewissen Maß eine Neubildung von Methylgruppen durch Reduktion von aktivem C_1 möglich. Die beiden Hauptwege hierfür sind die Methylierung von Homocystein zu Methionin und die Methylierung von Uridin zu Thymidin.

S a k a m i und W e l c h (1950) beobachteten, daß bei Zugabe von Folsäure zu Leber von Ratten mit Folsäuremangel die Synthese von aktivem Methyl aus Formiat zunahm. Ebenso konnten S t e k o l et al. (1952) nachweisen, daß Ratten mit Folsäuremangel in geringerem Maße als normale Tiere Formiat in Cholinmethylgruppen umsetzen.

2.3.3. Der Einfluß der Folsäure auf das Serin-Glycin-System

Der Abbau von Serin in Glycin und aktives Formaldehyd ist eine der wichtigsten Entstehungsweisen des C_1 -Fragments. Für diese Reaktion werden zwei Coenzyme benötigt: Tetrahydrofolsäure und Pyridoxalphosphat.

Diese Reaktion verläuft nach folgendem Schema:



Man stellt sich hierbei vor, daß Serin gleichzeitig an Folsäure und Pyridoxalphosphat gebunden ist.

In Versuchen von P l a u t et al. (1950) zeigte sich, daß die Synthese von Serin aus Glycin, wenn dieses zusammen mit Formaldehyd oder Ameisensäure verabreicht wurde, reduziert war bei Ratten mit Folsäuremangel, hervorgerufen durch die Verabreichung hoher Dosen von Sulfonamid.

Ferner konnte auch beobachtet werden, daß bei Folsäuremangel der Einbau des aus Glycin stammenden Kohlenstoffatoms in die Cysteinkomponente von Gluthation fehlte, da das Cysteinkohlenstoffskelett aus dem Serin stammt. Glycin wiederum kann durch Oxydation oder Transaminierung zu Glyoxylsäure und weiterer oxydativer Decarboxylierung aktive Ameisensäure liefern. Aktiviert wird das gesamte Glycin-Serin-System außer durch Folsäure, durch Pyridoxal, ATP, Methionin und Mg-Ionen.

2.3.4. Die Folsäure im Metabolismus des Histidins

Am bereits erwähnten Abbau des Histidins zu Glutamat und Ameisensäure nimmt Folsäure als Coenzym teil. L e v y und C o o n (1954) stellten fest, daß die Synthese von Histidin aus Ameisensäure in der Hefe durch Aminopterin - Antagonist zu N-Formyltetrahydrofolsäure - stark gehemmt wird. Die Wachstumshemmung konnte durch Zugabe von Leucoverin wieder vermindert werden und ebenso durch Zugabe von Methionin oder Methionin und Purinbasen, oder Methionin und Purinbasen und Histidin, wobei gleichzeitig die Toxizität von Aminopterin fortschreitend vermindert wurde. Der Einfluß von Histidin auf die Ameisensäureausscheidung beim Menschen konnte nicht sicher nachgewiesen werden. Z e y e n (1932) konnte bei Stoffwechselgesunden auch nach Verabreichung größerer Dosen (15 - 20 g Histidinmonochlorhydrat) keine Steigerung der Ameisensäureexkretion im Harn feststellen, bei Kranken mit Leberparenchymschäden konnte bei gleichen Dosen eine geringe Steigerung der Ameisensäureausscheidung im Harn nachgewiesen werden.

D a k i n , J a n n e y und W a k e m a n (1913) stellten jedoch bei Katzen eine erhöhte Ameisensäure-Exkretion nach Histidinbelastung fest. An dieser Stelle sei noch-

einmal auf die Versuche von S o u c y und B o u t -
h i l l i e r (1951) und S p r i n s o n und R i t -
t e n b e r g (1952) hingewiesen (s. S. 7).

3. Nachweis der Ameisensäure, einige einfache Methoden

3.1. Chemischer Nachweis der Ameisensäure

Zur Bestimmung der Ameisensäure werden Oxydations- und Reduktionsmethoden, enzymatische, chromatographische und radiologische Methoden angewendet. Die Oxydationsmethoden beruhen auf der leichten Oxydierbarkeit der Ameisensäure zu CO_2 . Als Oxydationsmittel werden Kaliumpermanganat, Kaliumdichromat, Brom, Quecksilberoxyd und Quecksilberchlorid benutzt. Als Meßgrößen dienen das bei der Oxydation entstehende Kohlendioxyd und Kalomel. Die Oxydationsverfahren sind jedoch wegen ihrer zu geringen Empfindlichkeit und Spezifität bei Untersuchungen an biologischem Material heute kaum mehr in Gebrauch. Die Reduktionsmethoden basieren auf der Reduktion der Ameisensäure zu Formaldehyd mittels metallischem Magnesium und Salzsäure. Der entstehende Formaldehyd kann mit fuchsinschwefeliger Säure, 1,8-Dioxynaphthalin-3,6-disulfosäure oder Acetylaceton nachgewiesen werden. Die Reduktionsmethoden zeichnen sich durch hohe Empfindlichkeit aus und sind in jedem Labor leicht reproduzierbar. Enzymatisch kann die Ameisensäure durch Extrakt aus *Escherichia coli* in Gegenwart von Kaliumnitrat zu CO_2 oxydiert werden.

Ein anderes enzymatisches Verfahren beruht auf der Bildung von N(10)-Formyltetrahydrofolsäure aus Tetrahydrofolsäure in Gegenwart von Formiat und ATP. Säure wandelt die N(10)-Formyltetrahydrofolsäure in 5,10-Methanyl-tetrahydrofolsäure um, deren Absorptionsmaximum bei 350 m μ liegt.

Chromatographische Methoden beruhen auf der Trennung und quantitativen Bestimmung der Ameisensäure durch Wasser-Celit-Säulen und Schwefelsäure-Celit-Säulen. Gaschromatographische Analysen lieferten mit Helium als Trägergas die besten Ergebnisse.

Der radiologische Nachweis beruht auf der Oxydation von 14 C-markierter Ameisensäure mit Quecksilberoxyd zu $^{14}\text{CO}_2$. Hierbei kann die geringe Spezifität und Empfindlichkeit der Oxydationsmethode vernachlässigt werden.

3.1.1. In Blut und Harn

Zum Nachweis der Ameisensäure in Blut und Harn sei hier besonders auf die Veröffentlichung von R i e t b r o c k und H i n r i c h s (1964) hingewiesen. Ziel ihrer Arbeit war die Entwicklung einer verbesserten, genügend empfind-

lichen und in jedem Labor leicht reproduzierbaren Ameisensäurebestimmung in Harn und Vollblut nach Wasserdampfdestillation der angesäuerten Proben und anschließender Reduktion der Ameisensäure zu Formaldehyd. Die Isolierung der Ameisensäure aus dem Harn erfolgt nach Einstellung auf pH 2 mittels 25 %iger HCl durch Wasserdampfdestillation. Es ist erforderlich die Urinproben auf pH 2 anzusäuern, da die Ausbeute an Ameisensäure hier mit etwa 94 - 97 % am höchsten ist.

Zur Isolation der Ameisensäure aus Blut werden 2 ml Vollblut mit 3 ml Aqua bidest. und 1 ml 25 %iger HCl versetzt und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Nach der Destillation werden etwa 10 ml einer nicht mehr als 5 µg/ml enthaltenden wäßrigen Ameisensäurelösung mit vier vorher gereinigten Magnesiumspiralen versetzt. Durch fraktionierte Zugabe von 25 %iger HCl und Kühlung im Eisbad entsteht naszierender Wasserstoff. Es werden 7,5 ml HCl in 30 Portionen zu 0,25 ml in Minutenabständen zur Probe pipettiert, wobei der Reduktionsvorgang nach jeweils 10 x 0,25 ml für 5 min. unterbrochen wird. Nach 37 min. ist die Reduktion abgeschlossen. Die Proben werden dann aus dem Eisbad entfernt und bei Zimmertemperatur belassen, bis zur vollständigen Lösung der Magnesiumreste. Sodann werden 4 ml der reduzierten Salz-

säurelösung mit 1 ml Chromotropsäure und 5 ml 81 %iger Schwefelsäure versetzt. Nach Durchmischen mit einem Glasstab wird die Probe 30 min. in einem kochenden Wasserbad erhitzt und anschließend unter Wasser bis auf Zimmertemperatur wieder abgekühlt. Der Farbkomplex wird dann im Photometer nach Vorschalten des Filters Hg 578 gemessen. Als Vergleichslösung gebraucht man eine Probe, die anstatt der 4 ml Formaldehydlösung 4 ml Aqua bidest enthält. Bei der Reduktion der Ameisensäure entsteht etwa 35 % der zu erwartenden Menge Formaldehyd. Unterwirft man Formaldehyd dem Reduktionsvorgang, gehen ca. 10 % verlustig. Somit beträgt der effektiv aus Ameisensäure entstehende Formaldehyd 39 % des Sollwertes.

Die von R a b i n o w i t z und P r i c e r (1957) angegebene Ameisensäurekonzentration im Harn von 1,15 mg% konnte nach dieser Methode (1,30 mg%) bestätigt werden.

D r o l l e r (1932) fand im Blut einen Ameisensäurespiegel von 4,8 mg%. R i e t b r o c k und H i n r i c h s (1964) stellten mit Vorbehalt einen Spiegel von 0,4 - 0,6 mg% fest. Der hohe Wert von Droller kann u.U. auf eine unvollständige Kupferkalkfällung der Blutglucose, welche in salzsäurehaltigem Milieu über Oxymethylfurfurol in Formaldehyd und Ameisensäure zerfällt, zurückgeführt werden.

Im Urin liegt der Meßbereich bei 0,18 - 3,6, im Blut bei 0,55 - 10,9 mMol pro ml bei Standardabweichungen von 5,6 - 1,9 % bzw. 6,7 - 1,7 %.

3.1.2. In Fischkonserven

Die Bestimmung der Ameisensäure in Fischereierzeugnissen erfolgt nach A n t o n a c o p o u l o s (1963) zweckmäßig über Reduktion der Ameisensäure zu Formaldehyd. Die Quecksilbermethode ist wegen ihrer Störanfälligkeit durch andere Zusatz- und Inhaltsstoffe wie z.B. Sorbinsäure und wegen der geringen zugelassenen Mengen (30 bzw. 100 mg pro 100 g) nicht geeignet. Bei der Abtrennung der Ameisensäure aus dem Untersuchungsmaterial muß die Ameisensäure in einem Zwischengefäß in die nichtflüchtige Salzform überführt werden und wird so isoliert.

Durch langsame Reduktion in der Kälte mit Magnesiumband und tropfenweiser Zugabe von schwefelsaurer Chromotropsäurelösung ist eine quantitative Analyse möglich. Bei Untersuchungen von Fischen und Garnelen fand A n t o n a c o p o u l o s (1963), daß schon im Rohmaterial erhebliche Mengen von Ameisensäure nachgewiesen werden können. Die Bildung von Ameisensäure z.B. im Verlauf der Lagerung aus

Fischprotein kann einen nicht deklarierten Zusatz oder eine Überschreitung zulässiger deklarerter Zusätze vortäuschen. Diese Tatsachen sind besonders in lebensmittelrechtlicher Hinsicht von Bedeutung.

3.1.3. In alkoholfreien Getränken

Zum Nachweis der Ameisensäure in alkoholfreien Getränken schlägt R o t h e r (1962) vor, die übliche Wasserdampfdestillation durch eine Perforation des Getränkes mit Äther zu ersetzen. Gegen die Wasserdampfdestillation spricht, wie von mehreren Autoren veröffentlicht, die Tatsache, daß bei Weinen und zuckerhaltigen Getränken die ermittelten Werte verfälscht sind. Durch längeres Erhitzen von Zucker in saurer Lösung werden erhebliche Mengen Ameisensäure gebildet; so konnte bereits in Saccharoselösung Ameisensäure nachgewiesen werden. Zur Isolierung der Ameisensäure nach der von R o t h e r (1962) veröffentlichten Methode werden entweder 25 g Grundstoff auf 250 ml mit Wasser verdünnt oder 250 ml des Getränkes eingesetzt. Bei kohlensäurehaltigen Getränken muß die Kohlensäure vorher ausgeschüttelt werden. Die Probe wird mit einigen ml H_2SO_4 angesäuert und in die Perfusionsapparatur eingebracht. Als Vorlage dient ein Rundkolben, der mit 0,7 g $Ca(OH)_2$ und ca. 80 ml Äther beschickt wird.

Der Kolben wird im Wasserbad erhitzt und durch 5-stündige kräftige Perforation werden die Konservierungsmittel in den Äther überführt. Dann wird der Äther abgedampft und der Rückstand mit einigen ml Wasser behandelt. Die Aufschlammung wird auf eine G-4-Glasfilternutsche gegeben und in ein graduiertes Röhrchen abgesaugt. Der Rückstand wird mit Aqua dest. gewaschen und das Röhrchen bis zur Marke 10 ml abgefüllt. Der Extrakt dient zur volumetrischen Bestimmung der Ameisensäure durch Oxydation mit NaBrO und Titration mit As_2O_3 -Lösung, der Rest kann zur kolometrischen Analyse nach der Chromotropsäuremethode verwendet werden.

3.2. Gaschromatographischer Nachweis niederer Fettsäuren (C₁ - C₅)

Der wohl empfindlichste Nachweis für Ameisensäure dürfte die Gaschromatographie nach der von H e n k e l (1971) veröffentlichten Methode sein. Hierbei ist eine quantitative Bestimmung von Ameisensäure bis zu einer Konzentration von 200 ng möglich. H e n k e l (1971) prüfte die Anwendbarkeit der Gaschromatographie zum Nachweis kleinster Mengen von Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, 3-Methylbuttersäure und Valeriansäure. Die Untersuchungen wurden mit 'gas-chromatograph Hewlett Packard Model 7624 A' durchgeführt. Die besten Ergebnisse konnten mit Porapak N (100 - 120 mesh) erzielt werden, bei einem Heliumfluß von 50 ml/min durch eine 85 cm rostfreie Stahlröhre mit 2 mm Innendurchmesser und einem Temperaturanstieg von 165° auf 215° bei einer Steigerungsrate von 4°/min. Hierbei konnten die sieben Säulen innerhalb 15 min. vollständig getrennt werden. Die quantitative Bestimmung war möglich für Ameisensäure ab einem Gehalt von 200 ng, für die restlichen sechs Säuren bis zu einem Gehalt von 20 ng pro 5 ml. Die Empfindlichkeit dieser Methode läßt nach H e n k e l (1971) die direkte Injektion des Materials in die Apparatur nach Abzentrifugation und Membranfiltration zu.

3.3. Nachweis von ^{14}C -Ameisensäure

3.3.1. Anwendung von ^{14}C -Ameisensäure

Die Anwendung von ^{14}C -markierter Ameisensäure wurde bereits im vorherigen Abschnitt kurz erwähnt. Durch den Einbau eines Kohlenstoffisotops in die Ameisensäure gelang es, deren Weg im Stoffwechsel zu verfolgen. So war es erst durch Anwendung radiologischer Methoden möglich, den Einbau des Kohlenstoffatoms in andere Verbindungen sicher zu beweisen. Der Nachweis, in welcher Stellung dieses C-Atom bei anderen Molekülen eingebaut wurde, konnte nur mittels Isotopen erbracht werden. Konnte man aus Fütterungsversuchen erkennen, welche Verbindungen bei ihrem Abbau Ameisensäure liefern, so blieben doch viele Fragen offen, welche letztlich nur durch die Anwendung radiologischer Methoden geklärt werden konnten. Die Frage, in welchem Umfang Ameisensäure zu CO_2 oxydiert wird und inwiefern sie im Einkohlenstoff-"pool" umgesetzt wird, konnte durch Anwendung von ^{14}C -Ameisensäure geklärt werden. Durch Messungen von Aktivitäten in der Atemluft ($^{14}\text{CO}_2$) und im Harn (H^{14}COOH) konnte auf das Ausmaß der Oxydation geschlossen werden. Mittels dieser Messungen zeigten S t a h e l i n , S t o k s t a d und W i n c h e l l (1970), daß bei Gesunden nach Injektion von ^{14}C -Formiat 25,7 % als $^{14}\text{CO}_2$ und 0,87 % als ^{14}C -Harnsäure ausgeschieden werden.

3.3.2. Nachweis von ^{14}C -Ameisensäure

Eine einfache Methode zum Nachweis von ^{14}C -Ameisensäure beschreibt Y a n g (1969). Die aus biologischem Material isolierte Ameisensäure wird nach der Oxydationsmethode zu $^{14}\text{CO}_2$ oxydiert und der Gehalt an Hand der gemessenen Aktivität bestimmt. Nach der von Y a n g (1969) veröffentlichten Methode werden zu 0,5 - 2,5 ml ^{14}C -Ameisensäure enthaltende Lösung in einem 25 ml Erlmeyerkolben 0,3 ml 3 M Phosphatpuffer pH 3 gegeben. Die ursprüngliche Lösung sollte neutral sein, sodaß sich nach Zugabe von Phosphatpuffer ein pH zwischen 2,5 und 4,5 einstellt.

Der Kolben wird im Eisbad gekühlt und es werden 0,25 mg HgCl_2 zum Reaktionsgemisch gegeben. Der Kolben wird verschlossen (Verschluß Nr. K 88230 Kontes Glas Company. Membranverschluß mit zentraler Bohrung und Polypropyleneinsatz) und für 40 min. im Wasserbad bei 85° belassen. Danach wird der Kolben wieder ins Eisbad gebracht. Sodann wird durch den Verschluß 0,1 ml 1 M Hyaminhydroxyd in den Polypropyleneinsatz injiziert und der Kolben wird für eine Stunde bei Zimmertemperatur belassen.

Die Aktivität des im Polypropyleneinsatz durch Hyamin gebundenen $^{14}\text{CO}_2$ wird gemessen und so die Konzentration der Ameisensäure berechnet.

4. Stoffwechselversuche mit Ameisensäure und Formiaten unter besonderer Berücksichtigung der Ameisensäure als Konservierungsmittel

4.1. Stoffwechselversuche mit Ameisensäure, Formiaten und Methanol

Stoffwechselversuche mit Ameisensäure und Formiaten wurden vor allem von M a l o r n y (1969) veröffentlicht. Dies erwies sich hinsichtlich der Verwendung von Ameisensäure nebst ihrer Natrium-, Kalium- und Kalciumverbindungen als Konservierungsmittel als notwendig. Bis zu jenem Zeitpunkt war hinsichtlich der akuten und chronischen Toxizität dieser Stoffe nichts sicheres bekannt, ebensowenig war die LD₅₀ jener Stoffe bekannt.

Tabelle 3 LD₅₀ für Ameisensäure und ihre Salze (Maus)
(nach M a l o r n y 1969)

Substanz	LD ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ berechnet auf Formiat
per os		
Ameisensäure	1100	1076
Na-Formiat	11200	7410
K-Formiat	5500	2950
NH ₄ -Formiat	2250	1610
Ca-Formiat	1920	1330
intravenös		
Ameisensäure	145	142
Na-Formiat	807	534
K-Formiat	95	51
NH ₄ -Formiat	410	293
Ca-Formiat	154	107

4.1.1. Untersuchungen nach Belastung mit Ameisensäure

Die freie Ameisensäure übt auf alle Gewebe, insbesondere auf Schleimhäute, einen starken Reiz aus. Sie gelangt aus diesem Grund in der Konservierungstechnik meist in Form ihrer Salze zur Anwendung. Um den auf die freien Wasserstoffionen entfallenden Anteil der Toxizität zu erfassen, hat M a l o r n y (1969) an weißen Mäusen die akute Toxizität sowohl für die freie Ameisensäure als auch für deren Salze bestimmt. Die hohe Giftigkeit der freien Ameisensäure (1,1 g/kg) ist in erster Linie durch die freien H-Ionen bedingt, weniger durch die Formationen. Nach Infusion einer 0,2 M Ameisensäure-Ringer-Lösung (0,918 % Ameisensäure) in einer Gesamtkonzentration von 1,17 mM/kg bildet sich beim Hund eine stark metabolische Acidose aus, welche nach 4 Stunden reversibel ist. Die Ameisensäure-Konzentration im Blut steigt dabei von 1,15 mg% bei pH 7,45 (Leerwert) auf 20,28 mg% bei pH 7,30. Die biologische Halbwertszeit beim Hund beträgt 77 min. Das Maximum der Formiatoxydation, gemessen an der CO₂-Ausscheidung, findet sich 2 Stunden nach Absetzen der Infusion. Die biologische Halbwertszeit für Ameisensäure bei Mensch und Tier sei anhand folgender Tabelle aufgezeigt.

Tabelle 4 Halbwertszeiten von Ameisensäure im Plasma
(nach R i e t b r o c k 1969)

Mensch	45 Minuten
Hund	77 "
Katze	67 "
Kaninchen	32 "
Meerschweinchen	22 "
Ratte	12 "

Es liegt hier der Schluß nahe, daß die raschere Formiat-
oxydation bei Pflanzenfressern mit dem höheren Angebot an
Ameisensäure und vor allem dem höheren Polatbestand zusam-
menhängt.

M a l o r n y (1969) berichtet von 4 Selbstversuchen mit reiner Ameisensäure. Die orale Gabe von 2 g Ameisensäure als 0,4 %ige wäßrige Lösung auf nüchternen Magen führte zu vorübergehender Übelkeit und leichter Apathie. Wohlbefinden stellte sich nach 10 - 15 Minuten wieder ein.

Im Urin zeigte sich ein Anstieg des pH-Wertes von 5,97 auf 7,78 nach 5 - 6 Stunden. Im 24h-Urin wurden 88,57 mg Ameisensäure ausgeschieden (Leerwert 12,45), das entspricht 3,81 %.

Im Blut zeigte sich ein maximaler Abfall des pH-Wertes von 7,37 (Leerwert) auf 7,32 nach 15 Minuten. Die Ameisensäurekonzentration stieg auf maximal 2,01 mg/100 ml nach 45 Minuten gegenüber einem Leerwert von 0,46 mg%.

4.1.2. Untersuchungen nach Belastung mit Na-Formiat

Bei der von M a l o r n y (1969) durchgeführten Toxizitäts- und Teratogenitätsprüfung am Hühnerembryo wurden in die Luftblase von bebrüteten Hühnereiern (48 bzw. 96 Stunden nach Bebrütungsbeginn) Dosen von 5 mg, 10 mg oder 20 mg Na-Formiat injiziert. Es konnte hierbei kein vermehrtes Absterben der Embryonen beobachtet werden. Die Embryonengewichte der mit Na-Formiat behandelten Eier lagen im Bereich der Norm. Nach

12 Tagen Bebrütungsdauer war das injizierte Na-Formiat vollständig eliminiert. Es erwies sich als teratogen unauffällig. M a l o r n y (1969) konnte gegenüber den unbehandelten Kontrollen (n = 1051) weder qualitativ noch quantitativ eine Änderung der Mißbildungshäufigkeit beobachten.

Bei den von M a l o r n y (1969) durchgeführten Stoffwechselversuchen an Menschen wurden Dosen bis zu 4,44 g Na-Formiat, entsprechend ca. 3 g Ameisensäure, verabreicht. Hierbei wurde von den Versuchspersonen nur vereinzelt über Störungen des Allgemeinbefindens geklagt.

Bei oraler Gabe von 1,48 g Na-Formiat (1 g Ameisensäure) wurde im 24-Stunden-Urin 34 - 45 mg Ameisensäure ausgeschieden. Abzüglich des Leerwertes und auf reine Ameisensäure bezogen, wurden somit 2,1 % der zusätzlich aufgenommenen Ameisensäure durch den Harn eliminiert. Bei Aufnahme von 2,96 mg Na-Formiat wurden 3,3 % der zusätzlich aufgenommenen Ameisensäure ausgeschieden. Dieser Prozentsatz liegt nur unwesentlich näher als nach Zufuhr von 1000 mg Ameisensäure. Man kann daraus schließen, daß es zu keiner Anstauung der Ameisensäure im Organismus komm. Interessant ist das Verhalten des Urin-pH. Es verschiebt sich eindeutig in den alkalischen Bereich, um erst nach 12 Stunden zur Norm abzusinken.

M e r g m e j e r , M i e s und B r a u n (1968) zeigten bei vergleichenden Untersuchungen an Ratte und Hund, daß bei alkalischen Urin die Ausscheidungsgeschwindigkeit von Ameisensäure bedeutend höher liegt als bei saurem Urin. Nach Gabe von 30 und 60 mg Na-Formiat i.p. pro 100 g Ratte wurde unter Ansäuerung des Urins in den ersten 6 Stunden 17 % der zugeführten Menge ausgeschieden. Dieser Wert stieg, bei zusätzlicher Gabe von Bicarbonat, im alkalischen Urin (pH 8,15 - 8,7) auf 30 % der zugeführten Menge.

Bei den Untersuchungen des Säure-Basen-Haushalts beim Menschen wurden von M a l o r n y (1969) zwei Phänomene beobachtet:

1. Das Fehlen einer metabolischen Acidose
2. Die vorübergehende Alkalisierung des Urins

ad 1. Das aktuelle Blut pH bleibt bei der niederen Dosis, außer einer schnell vorübergehenden Senkung unbeeinflusst, ebenso das Standardbicarbonat. Diese Effekte sind erst bei höheren Dosen deutlicher ausgeprägt und länger anhaltend.

ad 2. Die resorbierte Ameisensäure wurde im Blut bei pH 7,36 in das völlig dissoziierte Na-Formiat umgewandelt. Der größte Teil der Ameisensäure wird im Organismus verbrannt. Es läßt sich somit folgern, daß so ein Basenüberschuß im Blut entsteht. Es werden mehr Basen ausgeschieden, dies führt zu einer Alkalisierung des Urins. (Ein ähnliches Phänomen sieht man auch bei Na-laktat).

4.1.3. Untersuchungen an K- und Ca-Formiat

Die im Gegensatz zu Na-Formiat bedeutend niedrigere LD₅₀ für K-Formiat dürfte ihren Grund in der Eigentoxizität der Kationen haben. Es ist bekannt, daß K⁺ und Ca⁺⁺ in höheren Dosen herztoxisch wirken.

M a l o r n y (1969) berichtet über Fütterungsversuche an Wistar-Ratten mit Calciumformiat (0,2 % im Trinkwasser). Der Versuch lief über 3 Jahre in der 5. Generation. Störungen der Organfunktion und des Augenhintergrundes konnten nicht beobachtet werden. Am Wachstumsverlauf und der Fertilität zeigten sich keine Unterschiede zur Kontrollgruppe. Auch bei einer über 2 Jahre mit doppelter Calciumformiat-Dosis laufenden Versuchsserie zeigten sich keine Störungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die pathologisch-anatomischen

Untersuchungen an 250 Wistar-Ratten ergaben keinen Verdacht erregenden Befund. An der Leber selbst, stellte L i n d n e r (1969), der diese Untersuchungen bei den Versuchsserien vornahm, keinerlei Besonderheiten fest. Zeichen von chronischer Intoxikation konnten nicht festgestellt werden, sondern nur Befunde im Bereich der Norm. Verbildungen an den Embryonen oder an der Placenta wurden nicht beobachtet. Deciduumata waren nicht auffindbar, Organanlage und Organentwicklung regelrecht, mutationsauslosende oder teratogene Wirkung nicht nachweisbar.

4.2. Beeinflussung des Ameisensäurestoffwechsels durch verschiedene Faktoren

Für die Beurteilung der Toxizität der Ameisensäure ist vor allem die Frage wichtig, ob und wodurch es zu einer Anstauung von Ameisensäure im Organismus kommen kann. Die bereits erwähnten Versuche von M a l o r n y (1969) zeigten, daß im gesunden Organismus eine Anstauung nicht zu erwarten ist. Es ist jedoch unter bestimmten Versuchsbedingungen möglich, die Elimination der Ameisensäure im Blut zu verzögern und somit einen Plasmaspiegel zu erzielen, der einer Anstauung gleichkommt.

4.2.1. Die Rolle der Leber im Stoffwechsel der Ameisensäure

O p i t z , N e u g e b a u e r u n d M a l o r n y (1967) zeigten in Versuchen in vivo, daß der Leber eine zentrale Stellung im Ameisensäureumsatz zukommt. Sie ermittelten, daß nach Formiatbelastung unter Ausschaltung der Leber die Halbwertszeit für Ameisensäure im Plasma 130 min. beträgt, gegenüber 35 min. bei den Kontrollversuchen. Bei diesen Versuchen belasteten sie Kaninchen, bei welchen durch Urethannarkose die Leber ausgeschaltet war, mit 0,1 M Formaldehyd-Lösung (0,585 mM/kg) bzw. 0,2 M Natriumformiatlösung (1,17 mM/kg). Es zeigte sich hierbei, daß die Elimination von Formaldehyd aus dem Blut gegenüber den Kontrollen nicht verändert war. Die aus dem Formaldehyd gebildete Ameisensäure wies jedoch eine Halbwertszeit im Plasma von 112,5 min. auf, gegenüber einer Kontrollhalbwertszeit von 45 min.

Bei Versuchen mit Leberhomogenat kamen sie zu dem Ergebnis, daß es bei Zusatz von Na-Formiat zu Leberhomogenat zu einem Abfall der Ameisensäure-Konzentration kommt. Nach 2 Stunden fand man nur noch 57 % der zugesetzten Formiatmenge.

4.2.2. Folsäure

F r i e d m a n n , N a k a d a u n d W e i n h o u s e (1954) berichten von Studien zur Oxydation von Ameisensäure bei Ratten mit Folsäuremangelzuständen. Bei diesen Untersuchungen erhielten Ratten über einen Zeitraum bis zu 147 Tagen eine folsäurefreie Diät. Nach ungefähr 6 Wochen zeigten sich bei diesen Tieren die typischen Symptome von Folsäuremangel. Den Ratten wurde intraperitoneal Dosen von etwa 2 mM ^{14}C markiertes Natriumformiat verabreicht. Hierbei konnte deutlich ein Rückgang von $^{14}\text{CO}_2$ in der Atemluft, als Zeichen einer geringeren Ameisensäure-Oxydation beobachtet werden. Dagegen zeigte die Ausscheidung von ^{14}C -Ameisensäure im Harn einen deutlichen Anstieg.

Ein von den Autoren angeführtes Experiment ergab bei Ratten im Folsäuremangelzustand eine Ausscheidung von 69,9 % der zugeführten Formiatkonzentration in 24 Stunden. Davon wurden in den ersten 2 Stunden 64 % der Gesamtmenge ausgeschieden. Bei der Kontrollgruppe lag die Gesamtausscheidung bei 38,8 % (des zugeführten Formiats) und einem 2 Stunden-Wert von 75 - 76 %.

Aufgrund dieser Werte kann auf einen Anstauungseffekt von Ameisensäure bei Folsäuremangel geschlossen werden. Dafür spricht die über eine längere Zeit andauernde erhöhte Ausscheidung von Ameisensäure im Harn.

Einen engen Zusammenhang zwischen Ameisensäure und Folsäure fanden Rietbrock, Stieren und Malorny (1966). Bei Untersuchung zur Beeinflussung des Methanolstoffwechsels durch Folsäure, gelang es durch Gabe von Folsäure, das Auftreten von Ameisensäure in Plasma und Urin fast völlig zu unterdrücken. Bei einem weiteren Versuch wurde mit Amethopterin bei Hunden ein Folsäuremangel erzeugt.

Hierbei zeigte sich, daß die Elimination von Methanol und Ameisensäure stark verzögert war. Besonders deutlich zeigte sich ein Anstieg der Ameisensäurekonzentration im Plasma auf das Doppelte und eine Steigerung der Gesamtausscheidung der Ameisensäure im Harn auf mehr als das Fünffache.

4.3. Einfluß verschiedener Nahrungsmittel auf die Ameisensäure-Ausscheidung

Bei Durchsicht der Normalwerte der Ameisensäure-Ausscheidung ist die große Schwankungsbreite auffallend. Selbst bei Bestimmung dieser Werte nach der gleichen Methode finden sich größere Abweichungen bei den verschiedenen Autoren, die den

Rahmen der üblichen Fehlerbreite überschreiten. M a l o r n y und R e t b r o c k (1962) zeigten, daß bei Katzen nach Verfütterung von frischem Nordseefisch die Ameisensäureausscheidung im Urin auf das 4 - 5 fache ansteigt. In diesem Versuch lag bei Fütterung mit frischem Nordseefisch über 16 Tage die tägliche Ausscheidung von Ameisensäure bei $82,6 \pm 11,1$ mg. Nach Absetzen des Fisches lag die tägliche Ausscheidung (18 - 20 Tage) bei $16,7 \pm 4,9$ mg. Nach Verfütterung von gekochtem Ostseedorsch oder Kabeljau fanden die Autoren ebenfalls eine beträchtliche Menge von Ameisensäure und Formaldehyd im Urin der Katzen. Versuche am Menschen, tägliche Ausscheidung 10 - 20 mg Ameisensäure pro Liter Urin, bei fast ausschließlicher Ernährung mit Seefisch führten zu keiner erhöhten Ausscheidung von Ameisensäure im Urin.

Z e y e n (1932) führt die geringe Differenz ihrer Nüchternwerte bei der Untersuchung der Ameisensäure-Ausscheidung gegenüber anderen Autoren auf die von ihr verabreichte kohlenhydratreiche Diät zurück. Sie kommt zu dem Schluß, daß ein Vergleich der Normalwerte für Ameisensäure-Ausscheidung im Harn zum Teil wegen der Unterschiede in der Kost nicht möglich ist. Größere Untersuchungen über eine nahrungsunabhängige Ameisensäure-Ausscheidung beim Menschen stehen noch aus.

4.4. Die Verwendung von Ameisensäure als Konservierungsmittel

Auf die Verwendung der Ameisensäure als Konservierungsmittel wurde bereits hingewiesen. M a l o r n y (1969) kam bei seinen Belastungsversuchen mit Ameisensäure und Natriumformiat an Menschen zu dem Ergebnis, daß im Rahmen der zugelassenen Konzentration die Anwendung der Ameisensäure als Konservierungsmittel unbedenklich sei. Die von ihm durchgeführten Versuche zur chronischen Toxizität der Ameisensäure und ihrer Formiate bestätigen dieses Ergebnis.

4.4.1. Gesetzliche Bestimmungen

Mit der "Verordnung über die Zulassung fremder Stoffe zum Schutz gegen mikrobiellen Verderb von Lebensmitteln" vom 19. Dezember 1959 wurde die Ameisensäure und ihre Natrium-, Kalium- und Kalziumverbindungen nur für 5 von insgesamt 27 Lebensmittelgruppen zugelassen. Die in der folgenden Tabelle angegebenen Höchstmengen in Gramm beziehen sich jeweils auf ein Kilogramm Lebensmittel.

Tabelle 5 Zulässige Höchstmenge von Ameisensäure zur Konservierung (nach Ärztl. Mitteilungen 1960)

Obstmarkt	4,0
Obstmutterssäfte, auch konzentriert bis zum spez. Gewicht von 1,35, jedoch nicht Obst- ticksäfte	4,0
Ansätze und Grundstoffe für Fruchtsaft- getränke, Limonaden, Brausen, künstliche Heiß- und Kaltgetränke	4,0
Zwiebeln und geriebener Meerrettich	4,0
Marmeladen, Konfitüren, Obstgelee und ähnliche Erzeugnisse, nur zur Ober- flächenbehandlung	0,1

Ferner dürfen folgenden Lebensmitteln zusätzlich 0,3 Gramm Ameisensäure oder deren Natrium-, Kalium oder Kalziumverbindungen zugesetzt werden:

Fisch- und Krebserzeugnissen

(ausgenommen Fischwaren aus Rogen, Anchosen einschließlich ihrer Aufgüsse und Tunken)

Mayonaise

Fleischsalat, Aspik, Gemüsesalat

Schale von Zitrusfrüchten (gerieben)

Gewürz- und Salatsoßen

wasserhaltige Aromen mit einem Alkoholgehalt unter 12 %

Speisesenf

1,0 Gramm Ameisensäure oder deren Natrium-, Kalium- oder Kalziumverbindung darf zusätzlich folgenden Lebensmitteln zugesetzt werden:

Fischwaren aus Rogen

Anchosen einschließlich ihrer Aufgüsse und Tunken

Sauerkonserven aller Art, ausgenommen Sauerkraut

(Auszug aus Verordnungen z. Lebensmittelgesetz V)

Durch Verordnung vom 14.3.1967 wurde die Ameisensäure nebst ihren Verbindungen aus der Liste der zugelassenen Konservierungsstoffe gestrichen. Für das Inkrafttreten dieser Maßnahme wurde jedoch eine Übergangsfrist von einem Jahr vorgesehen. Diese Frist wurde bis heute laufend verlängert. Da jedoch keine gesundheitlichen Bedenken gegen eine erneute Zulassung im Rahmen der z.Zt. gültigen Konzentration bestehen, und diesbezüglich starke Bestrebungen im Gange sind, darf in nächster Zeit mit einer erneuten Zulassung gerechnet werden.

4.4.2. Schwierigkeiten bei der Einhaltung der Konzentration

Die Einhaltung der zugelassenen und auf der Verpackung angegebenen Konzentration bei Konserven bereitet gewisse Schwierigkeiten. Wie bereits erwähnt, fand man in Fischkonserven, daß bei Eiweißabbau von Fischprotein in Konserven der Ameisensäure-Gehalt durch Bildung von Ameisensäure aus Fischprotein ansteigt.

Somit muß diese erst im Laufe der Lagerung entstehende Freisetzung von Ameisensäure aus Fischprotein bereits bei der Zugabe von Ameisensäure als Konservierungsmittel berücksichtigt werden. Des weiteren wurden bereits bei Fischkonserven im Rohmaterial erhebliche Mengen von Ameisensäure gefunden,

welche einen Zusatz von nicht deklarierten Konservierungsmitteln vortäuschen können. Ein weiterer Punkt ist die bei gleichen Roh- und Zwischenprodukten der Konservierungsindustrie auftretende Schwankung im Ameisensäure-Gehalt. So stellte R o t h e r (1962) bei volumetrischen Messungen des Ameisensäure-Gehaltes von Orangensaft (unkonserviert) große Schwankungen fest. Die Werte lagen zwischen 2 mg/100 g (westindische Orangen), 8 mg/100 g (italienische Blondorangen) und 15 mg/100 g (californische Orangensaft Früchte).

4.5. Weitere industrielle Anwendung von Ameisensäure

Das Hauptverwendungsgebiet von Ameisensäure liegt in der Wollfärberei, wo sie den gebräuchlichen Hilfsbeizen überlegen ist. In der Halbwollfärberei wird sie mehr und mehr der Schwefelsäure vorgezogen, da sie die vegetabilische Faser mehr schont. In der Lederindustrie findet sie Anwendung als Entkalkungsmittel leichter Lederwaren. Da Calcium-Formiat leicht wasserlöslich ist, wird Ameisensäure immer mehr zur Entkalkung von Luftbefeuchtern eingesetzt.

Aufgrund ihrer desinfizierenden Wirkung findet die Ameisensäure Anwendung in der Spiritusindustrie, wo sie hauptsächlich zum Sterilisieren der Maischen und Desinfizieren der Fässer verwendet wird.

5. Naturwissenschaftliche, veterinärmedizinische Aspekte

5.1. Natürliches Vorkommen der Ameisensäure unter besonderer Berücksichtigung der Formionen

Wie bereits erwähnt, erhielt die Ameisensäure ihren Namen von der Waldameise, *Formica rufa*, in der sie schon um 1670 entdeckt wurde. Während die Ameisensäure bei einer großen Anzahl von Pflanzen, teils als freie Säure, teils verestert vorkommt, wie z.B. in Tannennadeln, Brennesseln und vielen Früchten, kommt sie im Tierreich meist nur bei Insekten in merklichen Mengen vor, wie z.B. bei Gabelschwanzspinnern, Laufkäfern, Ameisen usw.

Die Ameisensäuresekretion der Formionen wurde besonders von S t u m p e r (1964) untersucht. Er fand bei Tieren der *Formica rufa*-Gruppe im Giftreservoir des Körpers 3 - 4 mg HCOOH in einer Konzentration von 55 - 65 %. Diese Menge an Ameisensäure entspricht etwa 18 - 20 % des Körpergewichts der Tiere. Besonderes Interesse findet hierbei die Tatsache, daß diese Säure in ihrer hochaggressiven Form, also ungebunden vorkommt und als freie Ameisensäure gespeichert wird. Andere freie Säuren sind im Sekret dieser Tiere nicht vorhanden, das etwa 3 % Aminosäuren und würzig-aromatische Duftstoffe enthält. Es sei hier nur noch auf die Belastung des

Saure-Basen-Gleichgewichtes in den Drüsenzellen und die enorme osmotische Arbeitsleistung jener Zellen hingewiesen, die die Produktion einer 12 - 13 molaren HCOOH -Lösung bedingt.

5.2. Untersuchungen von W o o d

W o o d (1969, 1970) untersuchte die Ursachen und den Verlauf von Infektionen mit Erregern der *Candida*-Gruppe am Wildgeflügel, besonders an Rebhühnern, welche vor allem in Gefangenschaft an diesen Infektionen vermehrt erkrankten und später daran verendeten.

5.2.1. Die Ameisensäure als Prophylacticum bei Infekten mit *Candida albicans*

W o o d (1969) stellte fest, daß Wildgeflügel in der Gefangenschaft häufiger an Infektionen mit *Candida*-Erregern erkrankt als in freier Wildbahn. Besonders Tiere in den ersten Wochen nach dem Schlüpfen infizieren sich leicht. Bei vorläufigen Untersuchungen des Futters fanden sich im Magen von Tieren in freier Wildbahn größere Mengen von Insekten, besonders Ameisen und deren Eier, ein Futter also, welches Tiere in der Gefangenschaft nicht haben. Eine Untersuchung jener Insekten zeigte, daß allen ein hoher Gehalt an Ameisensäure gemeinsam

ist. Von der Hypothese ausgehend, daß Ameisensäure die Infektion mit *Candida albicans* bremst oder verhindert, untersuchte W o o d (1969) den Einfluß dieser Säure auf die Infektion mit *Candida*-Erregern. Hierzu wurde ein Feld mit 28 Liter einer 2547×10^7 Blastosporen enthaltenden Lösung eingesprüht. Die dort gehaltenen Tiere erhielten zum Futter 1 mal täglich 20 ccm 4 und 6 %ige wäßrige Ameisensäure-Lösung auf 100 g Futter. In einem 2. Versuch erhielten die 90 Tage alten Rebhühner 3 mal täglich Futter, welches mit 20 ccm 2 %iger wäßriger Ameisensäure-Lösung pro 100 g Futter behandelt war. W o o d (1969) fand nach Ende der Versuche, daß von 50 mit Ameisensaure behandelten Tieren nur 3 leichte Infekte mit *Candida*-Erregern aufwiesen. Bei den 51 Kontrollvögeln wurden nur bei einem Tier keine Erreger gefunden. Die 3 behandelten Tiere, bei welchen Erreger der *Candida*-Gruppe gefunden wurden, gehörten zu einem Gehege mit 14 Vögeln, welche 1 mal täglich 20 ccm 4 %ige Ameisensäure-Lösung auf 100 g Futter erhielten.

Bei den 1 mal täglich mit 20 ccm 6 %iger Ameisensäure-Lösung oder 3 mal täglich mit 20 ccm 2 %iger Ameisensäure-Lösung auf 100 g Futter behandelten Tieren konnte keine Infektion nachgewiesen werden. W o o d (1969, 1970) machte in diesem Zusammenhang keine Angaben zur LD_{50} , er wies nur da-

rauf hin, daß eine Überdosierung aufgrund der damit verbundenen Ungenießbarkeit des Futters nicht vorkommt.

5.2.2. Der Einfluß von Ameisensäure auf manifeste Infektionen mit Erregern der Candida-Gruppe

Aufgrund der Ergebnisse der oben angeführten Versuche untersuchte W o o d (1970) den Einfluß der Ameisensäure auf manifeste Infektionen mit Erregern der Candida-Gruppe.

Ein 1.150 m^2 großes Feld wurde mit 10 Liter einer 3.650×10^6 Blastosporen enthaltenden Lösung besprüht. Dort wurden 16 Tage später 102 Rebhühner in mehreren Gehegen gehalten. Zwischen dem 9. und 17. Tag starben 18 Tiere an Candidiase. Abstriche am 15. Tag an den überlebenden Tieren zeigten eine schwere Infektion mit *Candida albicans*. Die 84 am 17. Tag überlebenden Rebhühner wurden in 6 Gehege zu je 14 Vögel eingeteilt. 2 Gehege dienten zur Kontrolle. Das Futter der restlichen Gehege wurde mit jeweils 20 ccm Ameisensäure-Lösung in den Konzentrationen 6 %, zweimal 10 % und 15 % versetzt. Die verendeten, sowie die am 31. Tage getöteten Tiere wurden genau untersucht, die Ergebnisse verdeutlicht folgende Tabelle.

Tabelle 6 Einfluß von Ameisensäure auf Infektion mit Candida-Erregern bei Rebhühnern
(nach Wood 1970)

Gruppe	Zahl der Tiere	Versuchstage	Häufigkeit und Grad der Erkrankung			
			0	1	2	3
A	4	18 - 21				4
	2	22 - 26				2
	5	27 - 31			1	4
	3	31				3
B	-	18 - 21				-
	4	22 - 26				4
	4	27 - 31				4
	6	31			2	4
6 %	2	18 - 21				2
	1	22 - 26			1	
	6	27 - 31		5	1	
	5	31		2	2	1
10 % A	2	18 - 21				2
	3	22 - 26		2	1	
	3	27 - 31	2	1		
	6	31	4	1	1	

Gruppe	Zahl der Tiere	Versuchstage	Häufigkeit und Grad der Erkrankung			
			0	1	2	3
10 % B	3	18 - 21			1	2
	2	22 - 26		1	1	
	-	27 - 31				
	9	31	6	1	2	
15 %	-	18 - 21				
	-	22 - 26				
	1	27 - 31	1			
	13	31	11	2		

Die Sektionsbefunde zeigten, daß die pathologischen Befunde bei den behandelten Küken wesentlich geringer waren. Besonders bei der mit 15 % Konzentration behandelten Tieren ist eine erhebliche Verringerung der pathologischen Befunde zu verzeichnen. Nebenwirkungen wurden von Wood (1969, 1970) nicht festgestellt. Der Verfasser gibt ferner an, daß noch 40 ccm 40 %ige Ameisensäure-Lösung pro 100 g Futter toleriert werden.

6. Methanolvergiftung unter besonderer Berücksichtigung der Ameisensäure

Es ist seit den Untersuchungen von *o h l* aus dem Jahr 1893 bekannt, daß nicht der Methylalkohol, sondern dessen Metaboliten die typischen Vergiftungserscheinungen auslösen. Während *C o o p e r* und *K i n i* (1962) noch für eine entscheidende Beteiligung des Formaldehyds eintraten, weisen neuere Befunde von *M a l o r n y* und *R i e t b r o c k* (1962) auf die Ameisensäure als toxisches Agens bei der Methanolvergiftung hin.

6.1. Die Oxydation von Methanol zu Ameisensäure

Der Hauptweg der Methanolelimination ist die Oxydation zu CO_2 in folgenden Stufen:



Die Untersuchungen von *R i e t b r o c k* (1969) über Kinetik und Wege des Methanolumsatzes zeigten, daß die Elimination von Methanol mit zunehmender Dosis verzögert wird und die Halbwertszeit stark ansteigt. Parallel dazu verzögert sich die Ausbildung des Maximums des Ameisensäure-Spiegels im Plasma.

R i e t b r o c k (1969) zeigte, daß zwischen der Anfangskonzentration von Methanol und dem Anstieg der Ameisensäurekurven eine direkte Proportionalität besteht. Die Eliminationsgeschwindigkeit von Methanol ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle 7 Eliminationsgeschwindigkeit des Methanols in
mMol/1/Std. nach 2 g/kg Methanol
(nach R i e t b r o c k 1969)

Spezies	V_0	V_{max}	V_{max}/V_0
Hund	1,15	1,39	1,21
Kaninchen	1,30	2,26	1,74
Mensch	1,10	2,18	1,98
Ratte	1,10	2,80	2,54

Der Mechanismus der Methanoloxydation ist noch nicht völlig geklärt. Zur Bildung von Formaldehyd aus Methanol stehen zur Diskussion:

- 1) Oxydation von Methanol durch die Alkoholdehydrogenase
- 2) Oxydation von Methanol mittels Katalase
- 3) Oxydation von Methanol durch mikrosomale Enzyme

ad 1 Neuere Arbeiten verschiedener Autoren stellen diese Möglichkeit als Hauptabbauweg in Frage. Die Michaeliskonstante für ADH in der Menschenleber liegt für Methanol 30fach höher als für Äthanol. Eine meßbare Umsetzung von Methanol erfolgt also erst bei sehr hohen Konzentrationen. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Therapie sind in Abschnitt 6.3.1. angesprochen.

ad 2 Auf den großen Einfluß der Katalase weisen mehrere Autoren hin. Gereinigte Katalase oxydiert Methanol und Äthanol gleich schnell. Ein Argument gegen die große Beteiligung ist jedoch die Tatsache, daß in vivo der Methanolumsatz fünf bis sechsmal langsamer als der Äthanolumsatz erfolgt. Ferner zeigten Versuche der Katalasehemmung mit Aminotriazol, daß dies nicht nennenswert der Fall ist.

ad 3 R i e t b r o c k , F r e u n d t u n d H e r k e n (1968) zeigten in Untersuchungen an Ratten und Hunden, daß hauptsächlich mikrosomale Enzyme am Methanolumsatz beteiligt sind. An Lebermikrosomen von Ratten bestimmten sie die Substratkonstante für Methanol mit $K_s = 1,0 \times 10^{-2}$. Des weiteren fanden sie im Hundeversuch, daß ein Plasmaspiegel von 0,5 - 1 %o Athanol eine toxische Ameisensäureakkumulation unterdrückt, entsprechend einer 50 - 60 %igen Hemmung der Methanoloxydation durch Lebermikrosomen. Die Oxydation des Formaldehyds zu Ameisensäure ist noch nicht völlig aufgeklärt. Untersuchungen von M a l o r n y , R i e t b r o c k und S c h n e i d e r (1964, 1965) zeigten, daß Formaldehyd rasch an den Erythrocyten absorbiert und zu Ameisensäure oxydiert wird. Diese Oxydation erfolgt durch die peroxydatische Wirkung der Katalase und die NAD- sowie NADP-abhängige Formaldehyddehydrogenase der Erythrocyten. Neben den roten Blutzellen verfügt die Leber über einen wirksamen Entgiftungsmechanismus. Der Formaldehyd wird von höheren Organismen rasch zu Ameisensäure umgesetzt.

6.2. Zum Mechanismus der Methanolvergiftung

Es ist seit 1893 bekannt, daß die typischen Vergiftungsercheinungen nicht durch Methanol selbst, sondern durch einen seiner Metaboliten ausgelöst werden. Es ist jedoch noch nicht endgültig geklärt, ob die metabolische Acidose, Störung des Allgemeinbefindens und neurotoxische Schädigung, durch Formaldehyd oder Ameisensäure verursacht wird.

Neuere Befunde von R i e t b r o c k (1969), M a l o r n y und Mitarbeiter (1965), sowie K e w i t z und S c h e l d e (1968) sprechen gegen eine wesentliche Rolle des Formaldehyds bei der Methylalkoholintoxikation. Als toxisches Agens wird heute die Ameisensäure angesehen.

6.2.1. Die metabolische Acidose bei der Methanolvergiftung

H e r k e n et al. (1969) gelang bei Versuchen an Hunden im Folsäuremangelzustand eine metabolische Acidose mit 2 g/kg Methanol zu erzeugen. Dabei zeigt sich ein ständiges Abfallen des Methanolspiegels von 82,6 mM/l, während die Ameisensäure-Konzentration mit 11,3 bis 10,1 mM/l nach 48 und 72 Stunden ihr Maximum erreichte. Gleichzeitig mit der Formiatakkumulation steigt das Basendefizit an. Bei der Untersuchung des

Basendefizits in seinem Verhalten zur Ameisensäure-Konzentration fand man, daß es bei niedrigen Formiatkonzentrationen nur zum Teil durch die erhöhte Ameisensäure-Konzentration erklärt werden kann, ab 5 mEq/l dagegen entspricht das Basendefizit zu 80 - 90 % der Ameisensäure-Konzentration. H e r k e n et al. (1969) leiten daraus ab, daß die metabolische Acidose bei Methanolintoxikation zumindest in ihrer stärkeren Ausbildung fast ausschließlich durch die im Organismus akkumulierte und aus Methanol gebildete Ameisensäure bedingt ist.

6.2.2. Der Einfluß des Blut-pH auf die Toxizität der Ameisensäure

H e r k e n et al. (1968) untersuchten den Einfluß des Blut-pH auf die Toxizität der Ameisensäure. Sie stellten fest, daß eine Sauerung bis pH 6,67 nach NH_4Cl -Infusion ein Zurückdrängen der Dissoziation, einen Anstieg der Formiatkonzentration im Liquor und eine Abnahme im Blut bewirkt. Alkalisierung bis pH 7,48 mit NaHCO_3 erzeugte gegensinnige Effekte. Die Verteilung von Methanol änderte sich bei pH-Variation nicht. Des weiteren fanden die Untersucher, daß die Toxizität der Ameisensäure wesentlich durch das pH mitbestimmt wird. Den Einfluß des pH auf die Toxizität der Ameisensäure untersuchten H e r k e n , R i e t b r o c k und

Henschnier (1969) anhand der hämolytischen Aktivität. Hierbei erhielten Ratten Lösungen von 0,2 M Ameisensäure in steigender Dosierung intravenös. Es zeigte sich, daß bereits 3 mmol/kg Ameisensäure den Plasma-Hb-Spiegel auf 4,1 % erhöhen. Der Nachweis, daß die eigentliche Giftwirkung auf dem undissoziierten Anteil der Ameisensäure beruht, wurde mit Ameisensäure-Formiat-Puffern 0,15 M am Hundeblut geführt. Es zeigte sich, daß der Hämolyseindex bereits bei pH 6,8 entsprechend 1 % undissoziierter Ameisensäure ansteigt, also in einem Bereich, der im Zuge der metabolischen Acidose bei Methanolvergiftung erreicht werden kann. Bei pH 6,2 war bereits 1 % freies Hämoglobin vorhanden. Beim Vergleich mit Lactat-Puffer begann die Hämolyse erst bei pH 4,6 und erbrachte 3 % freies Hämoglobin bei pH 4,5. Der Anteil der undissoziierten Säure war dabei etwa 20fach höher als bei Essigsäure.

6.2.3. Beeinflussung der Acidose durch Trispuffer und Natriumbicarbonat.

Rietbrock, Herken und Henschnier (1969) untersuchten die Wirkung von THAM und Natriumbicarbonat auf die metabolische Acidose bei der Methanolvergiftung des Hundes. Sie zeigten, daß sowohl Trispuffer als auch Natriumbicarbonat gleichermaßen die metabolische Acidose be-

einflussen. Bei Verabreichung einer entsprechenden Dosis Alkali kam es zu einer sofortigen Normalisierung des Säure-Basen-Status von etwa 1 - 3 Std. Dauer. Es kam zu einer Unterdrückung der metabolischen Acidose und Verminderung des undissoziierten Ameisensäureanteils. Der Wirkungsmechanismus der beiden Puffer wurde von mehreren Autoren untersucht. Während Trispuffer vorwiegend durch Anhebung des intracellulären pH wirken, verändert Natriumbicarbonat primär das Gefälle des undissoziierten Ameisensäureanteils vom Zellinnern nach außen, sodaß es zum Ausstrom von Ameisensäure aus der Zelle kommt. R i e t b r o c k et al. (1969) kamen zu dem Ergebnis, daß Natriumbicarbonat und Trispuffer gleichermaßen geeignet sind - hinsichtlich eines bei Methanolvergiftung bestehenden Hirnödems und einer Überlastung des Natriumhaushaltes bei hohen Gaben von Natriumbicarbonat - eine Anwendung von Trispuffern (THAM), bei permanenter Alkalisierung empfehlenswerter sein dürfte.

6.3. Beeinflussung des Methanolstoffwechsels und Therapie

Aus den vorherigen Abschnitten lassen sich einige Verfahren für die Therapie der Methanolvergiftung ableiten, deren Hauptwirkung in einer Unterdrückung der Akkumulation der Ameisensäure liegt.

6.3.1. Äthanol

R i e t b r o c k , H e r k e n u n d H e b e r l e i n (1969) stellten fest, daß bei Äthanolgaben mit einem Plasmaspiegel von über 0,5 ‰ die Methanolelimination geringfügig verzögert und eine Ameisensäureakkumulation unterdrückt wird. An Ratten fand man, daß bei Äthanolspiegeln von 1 - 2 ‰ die Verweildauer von Methanol (4 g/kg i.p.) auf mehr als das Doppelte verlängert wird. Es wurde gezeigt, daß die Verlangsamung der Methanolelimination bei Hund und Ratte, sowie die Ameisensäureakkumulation beim Hund durch Äthanol auf einer nicht kompetitiven Hemmung der mikrosomalen Enzyme der Leber beruht.

6.3.2. Tolbutamid

R i e t b r o c k , H e r k e n u n d H e b e r l e i n (1969) applizierten Hunden Tolbutamid in Dosen von 120 mg/kg am ersten Tag und 60 mg/kg an den folgenden Tagen. Dabei wurde die Methanolelimination beschleunigt, wobei Ameisensäure nur in Spuren im Plasma nachgewiesen werden konnte. Bei Hunden im Folsäuremangelzustand lagen nach Tolbutamidgaben die Ameisensäurespiegel um 2/3 niedriger als bei der Vergleichsgruppe. Es wird vermutet, daß eine beschleunigte Ameisensäure-

elimination auf einer Dihydrofolatreduktasestimulation beruht.

6.3.3. Folsäure

Die Beeinflussung des Methanolstoffwechsels durch Folsäure wurde bereits in vorhergehenden Abschnitten behandelt.

Rietbrock, Stieren und Malorny (1966) zeigten, daß bei methanolvergifteten Hunden, welche über drei Tage Folsäure in einer Gesamtdosis von 30 mg/kg erhielten, in Plasma und Harn das Auftreten der Ameisensäure fast völlig unterdrückt wurde und die Methanolelimination beschleunigt war.

Stratemann, Brendt, Herken und Rietbrock (1968) bestätigten diese Ergebnisse und zeigten ferner, daß bei Gabe von 25 μ g/kg Vitamin B₁₂ über 8 Tage zur Gabe von 2 mMol/kg Natriumformiat die Halbwertszeit von Formiat um mehr als 50 % zurückging.

7. Vergiftungen mit Ameisensäure

In der Literatur sind seit 1913 nur 4 Fälle von Ameisensäurevergiftung beschrieben. Es handelt sich hierbei fast ausschließlich um suizidale Vergiftungen. M o e s c h l i n (1972) stellte fest, daß in hygienisch fortschrittlichen Ländern die akzidentellen und suizidalen Vergiftungen mit Ameisensäure, seit Verwendung von 4 - 5% iger Ameisensäure als Ersatz für Lufttreibstoffe, stark zurückgegangen haben. In der Literatur ab 1983 wird jedoch nur ein Fall beschrieben, ein weiterer wird mit einem Satz erwähnt. M o e s c h l i n (1983) berichtet, daß aufgrund der Zunahme der akzidentellen Vergiftungen, die Konzentration dieser Gase in den betrieblichen Entkalkern durch die Schweizerische Eidgenossenschaft auf maximal 20 % beschränkt wurde.

7.1. Überblick über die in der Literatur beschriebenen Fälle

L u t z berichtet 1913 von einem Fall tödlichen Vergiftung mit Ameisensäure bei einem 35-jährigen Mann als Folge eines Arbeitsunfalles. Unmittelbar nach dem Unfall wurde der Verletzte in ein Krankenhaus eingeliefert, wo er 6 Stunden nach dem Ereignis verstarb. Im Nachbericht schreibt L u t z (1913): ... mit Hilfe eines Druckes von 1,5 Atmosphären wird

diese ("Ameisensäure") durch das Steigrohr zu den Sammelgefäßen geführt. Dieses Steigrohr war dicht am Abgang von der Flasche entzweigebrochen, wahrscheinlich durch eine unvorsichtige Manipulation des Arbeiters, der sich dabei über das Rohr gebeugt hatte, sodaß ihm die Ameisensäure unter erhöhtem Druck aus nächster Nähe in das Gesicht gejagt wurde." Bei der Obduktion fand man im Magen 2 Liter schwarze, wäßrige, mit feinen grauen Bröckchen vermischte, stark saure, leicht aromatische Flüssigkeit. Die große Menge, für die auch die Tatsache spricht, daß bereits nach sechs Stunden der Tod eintrat, gibt zur Vermutung Anlaß, daß auch hier ein Suizidversuch stattgefunden haben könnte. S c h n e i d e r berichtet 1928 von einer Ameisensäurevergiftung bei einem 31jährigen Mann. Die Person trank in suizidaler Absicht 100 g konzentrierte Ameisensäure in 85 - 90 %iger Lösung. Der junge Mann verstarb zwei Tage nach dem Ereignis unter den Zeichen einer akuten Säurevergiftung.

H o l z e r beschrieb 1952 einen von ihm 1944 beobachteten Fall einer Ameisensäurevergiftung mit tödlichem Ausgang. Ein 18jähriges Mädchen trank in suizidaler Absicht etwa 350 ml konzentrierte Ameisensäure (Amosil). Der herbeigerufene Arzt verabreichte einige Injektionen schmerzstillender Mittel. Zwei Stunden nach dem Ereignis verfiel die Patientin in einen Zustand tiefer Bewußtlosigkeit, nach weiteren 30

Minuten verstarb die Patientin. E s c h n e r , K i s l i n g und M o e s c h l i n veröffentlichten 1970 einen von ihnen beobachteten Fall von schwerer Ameisensäurevergiftung. Ein 31jähriger Arbeiter trank 100 ml 85 %iger Ameisensäure in suicidalen Absicht. 45 Minuten nach dem Ereignis wurde der Patient in die Klinik eingeliefert. 4 1/2 Monate später konnte der Patient beschwerdefrei nach Hause entlassen werden.

7.2. Vergleich der Sektionsprotokolle oder anderer entsprechender Angaben

7.2.1. Sektionsbefund des von L u t z beschriebenen Falles

Der "Unfall" ereignete sich am 14. November 1912 gegen 22.00 Uhr. Der Patient verstarb 6 Stunden nach dem Ereignis. Die Obduktion erfolgte am gleichen Tag (15.11.1912) um 10.00 Uhr. Auszug aus dem von L u t z (1913) veröffentlichten Sektionsprotokoll des pathologisch-anatomischen Instituts Basel: "Sektion 664/1912. 174 cm lange, 76 kg schwere, kräftige, gut genährte männliche Leiche. Totenstarre überall ausgebildet..... Gesicht und Hals sind braunrot verfärbt und zeigen, besonders an Kinn und Nase, eine Anzahl kleiner, scharf begrenzter Epidermisdefekte, in deren Bereich die Kutis eingetrocknet dunkelbraun verfärbt ist. An der Vorderfläche der

rechten Schulter ein 11 : 6 cm messender braunroter Fleck; auch der rechte Vorderarm ist braunrot verfärbt und zeigt an seiner Unterseite mehrere ausgedehnte, bis 10 : 5 cm messende Epidermisdefekte mit eingetrockneter Kutis Zunge weißlich belegt. Grund auf Schnitt ohne Besonderheiten Zungengrund, Gaumen, Pharynx und Ösophagus sind stark geschwollen, hyperämisch, ödematös, das Epithel ist teils in großen Lamellen abgehoben, teils völlig in einen weißlichen, schmierigen Brei verwandelt. In der unteren Hälfte des Ösophagus ist das Epithel nur oberflächlich mazeriert. Larynx und Trachea sind ebenfalls stark ödematös und hyperämisch, mit kleinen submukösen Blutungen. Das Epithel ist in einen schmierigen, weißlichen Belag umgewandelt. Lungen: Die Bronchien sind beiderseits leicht diffus erweitert, ihre Schleimhaut hyperämisch, ödematös, das Epithel zu schmierigem, weißen Belag mazeriert.

Nieren: Gewebe gut transparent, stark hyperämisch

Magen: doppelt unterbunden, in einem Gefäß aufgeschnitten, enthält etwa 2 Liter schwarze, wäßrige, mit feinen grauen Bröckeln vermischte, stark sauer, leicht aromatisch riechende Flüssigkeit. Wände schwarz, fettig, ohne Schleimhaut, mit kleinen, weißlichen Knötchen. Im Duodenum derselbe Inhalt wie im Magen, die Wand von galligem Schleim bedeckt, glatt.

Der Dünndarm enthält im Jejunum die gleiche Flüssigkeit, die allmählich heller wird Die Schleimhaut ist im ganzen blaß und glatt, im oberen Jejunum stellenweise leicht ulceriert, besonders auf der Höhe der Falten; auf anderen Falten reichlich glasiger, zäher Schleim. Im unteren Jejunum wenige, oberflächliche Schleimhautdefekte und ein ziemlich ausgedehnter dünner, glasiger Schleimüberzug; ein dicker Schleimbelag im Ileum, in dessen oberen Teilen sich ausgedehnte nekrotische Stellen finden

... Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes Resultat:
Leber: ... In den Gefäßen starke Endothelabstoßung, daneben enthalten sie ziemlich reichlich freie Leberzellen.

Niere: ... In den Sammelröhrchen hier und da ein bräunlich gekörnter Zylinder und stellenweise auch rote Blutkörperchen.

... Die größeren Gefäße sind nicht verdickt, zeigen aber starke Abstoßung des Endothels. Pathologisch-anatomische Diagnose: Ausgedehnte Verätzungen der Mundhöhle, des Rachens, der Speiseröhre, des Magens, des Dünndarms, des Larynx, der Trachea und der Bronchien. Hyperämie der Nieren und Hämoglobinurie"

7.2.2. Auszug aus dem Sektionprotokoll des von
S c h n e i d e r mitgeteilten Falles

Der Patient verstarb etwas mehr als 2 Tage, nachdem er in suizidaler Absicht 100 ml konzentrierte Ameisensäure getrunken hatte. Drei Tage später wurde die Leichenöffnung vorgenommen, dabei konnten von S c h n e i d e r (1928) folgende Befunde erhoben werden:

"Maßig kräftig gebaute, dürftig genährte männliche Leiche von 57 kg Gewicht und 164 cm Länge. ... An den Nasenöffnungen grauschwärzliche, schmierige Borken. Das Lippenrot größtenteils bräunlich vertrocknet. An zwei Stellen finden sich kleine schwärzliche Krusten. Von beiden Mundwinkeln ziehen sich nach rückwärts unten, gegen den Unterkiefer, rotbräunliche Streifen, innerhalb welcher die Haut meist lederartig vertrocknet ist. Der rechte Streifen verbreitert sich an der rechten Halsseite unter dem Unterkieferwinkel unregelmäßig flächenhaft. ... Mund- und Rachenhöhle leer, die Schleimhaut hier, am Kehlkopf und im oberen Anteil der Speiseröhre grau-grünlich und gelbbraunlich verfärbt, geschwollen. Die Zunge lebhaft gerötet, die Epithelschicht abgelöst. Am Zungengrund kann die oberflächliche Schleimhautschicht in Fetzen abgehoben werden. In der unteren Hälfte der Speiseröhre reicht die Schorfbildung tiefer in die Schleimhaut und läßt auf

längsgestellten Falten eine braunschwarzlilane Farbe zu erkennen. Der Magen ist stark zusammengezogen, enthält wenige Eßlöffel einer dumpfig, fade riechenden, schwärzlichen Flüssigkeit. Die Magenwand verdickt, geschwollen; die Schleimhaut in hohen, breiten Falten gewulstet, auf den Faltenhöhen überall und auch sonst größtenteils dunkel braun-schwärzlich und blau-schwärzlich gefärbt, trocken, brüchig. In der Magenwand ausgedehnte Blutungen, Blutgerinnung in den Gefäßen und Hämatinbildung. ...

Die histologische Untersuchung der mit Eosin gefärbten und Haematoxylin gefärbten Organteile ergab: ... Magen: Epithel nur an ganz vereinzelter Stellen noch vorhanden, Zellen geschwollen, Kerne groß, dunkelblau. Sonst fehlen die oberflächlichen Schleimhautpartien, sodaß nur teilweise Drüsenreste erhalten sind. In der gequollenen Schleimhaut reichlich Hämatinbildung und ausgedehnte Blutungen. Das Gewebe bis in die Submucosa, stellenweise sogar durch die Muscularia propria, bis in die Subserosa, nekrotisch nahezu ohne Kernfärbung. Die Gefäße meist thrombosiert. ...

Leber: Blutbereich, Läppchenzeichnung sehr deutlich, Hämosiderinbildung in den Leberzellen im Zentrum der Acini. ...

Niere: Glomeruli sehr zellreich, mit Blutungen im Zwischengewebe. Auch das interstitielle Gewebe zeigt kleinzelliges Infiltrat und schlechte Kernfärbung. Blutungen im Zwischen-

gewebe der Rindenschicht. In den abführenden Harnkanälchen vereinzelt, zusammengesinterte, rote Blutkörperchen, das Epithel zum Teil stark verquollen, mit Vakuolenbildung in den Zellen und schlechte Kernfärbung."

Während des klinischen Verlaufs der Vergiftung zeigten sich 18 Stunden nach dem Ereignis, Methämoglobin, sowie hyaline und granulierte Zylinder im Harn. Kurze Zeit später stellte sich unter zunehmender Benommenheit eine andauernde Anurie ein.

7.2.3. Die wichtigsten Sektionsbefunde von H o l z e r

Die 18jährige Selbstmörderin trank am 3.2.1944 ca. 350 ml konzentrierte Ameisensäure (Amosil). 2 1/2 Stunden nach dem Ereignis verstarb die Patientin. 44 Stunden nach dem Tode wurde die Leichenöffnung vorgenommen. Dabei konnten u.a. folgende Befunde erhoben werden:

"18 Jahre altes, kräftiges, gut entwickeltes Mädchen. ... Aus dem Mund fließt rechts und links reichlich dickflüssige, schwarzbraune bis pechschwarze Brühe, die zunächst keinen besonderen Geruch aufweist. ... Nach dem Entfernen der Abrinnspuren zeigen sich beide Lippen und die Zungenspitze derb, wie gegerbt und schwarzbraun verfärbt, auf der Schleimhaut stark saure Reaktion vorhanden. Die Haut der Oberlippe, bis

über beide Mundwinkel hinaus, bis zu 1 1/2 cm Breite seitengleich mit einer oberen horizontalen scharfen Begrenzung versehen, rotbraun verätzt und vertrocknet. Unmittelbar über den Mundwinkeln reichen die Verätzungen etwas tiefer ins Gewebe und sind dunkelbraun-schwarz gefleckt. Auch die Mundschleimhaut in der Umgebung der Oberzähne etwas braunschwarz verfärbt. ...

Die Darmschlingen sind stark gebläht, schmutzig braunrot, die Aderzeichnung auffallend deutlich. Das große Netz nach oben geschlagen. Im Bereich des Magens mit einer schwärzlich-bräunlichen Masse bedeckt, ein Magendurchbruch jedoch nicht zu erkennen, doch schimmert der ganze Magen schmutzig-blauschwarz durch. ...

Im Bogen der Körperschlagader ist die Innenhaut braungelb bis braunschwarz verfärbt. Hier finden sich schwarze, krümelige Blutmassen, die bis zur Höhe des Bogens der Körperschlagader hinaufreichen. Die Zunge an der Oberseite schwarzblau verfärbt, Zungenbälge schmutzig weißgrau, Zungenoberfläche eher etwas trocken, faserig aussehend. Die Gaumenmandel zerklüftet, eigentümlich weißgrau, die Umgebung schwarzblau verfärbt. In der Speiseröhre schwarze, lockere, abwischbare Massen, die Schleimhaut schmutzig blauschwarz verfärbt, gequollen. ...

Nieren gequollen, auf Durchschnitt schmutzig rot bis braunviolett. Die Schleimhaut der leeren Harnblase, wie die übrigen Organe mit einem leicht bräunlichen Farbton. ...

Magen etwa normal groß, Innenfläche schwarzblau verfärbt, und zwar von der Speiseröhre bis zum Pförtner, sowohl auf Falten als auch in den Furchen. Im Magen 300 ccm dickbreiiger, bröckeliger, pechschwarzer, deutlich stechend riechender Inhalt von stark saurer Reaktion. Magenwand im ganzen bis auf über 1 cm dick, auf den Durchschnitten durchgehend braunschwarz. Bei vorsichtiger Entfernung der schwarzen Massen, die mit der Wand sehr innig verfilzt sind, zeigt die Magensenleimhaut landkartenförmige, zerstörte und auch brüchige Bezirke. Magenausgang frei. Im oberen Dünndarm ist die Schleimhaut gequollen, himbeerfarben gerötet, der Inhalt breiig, himbeergeleeartig, mit stark saurer Reaktion. Erst 2 - 3 Meter weiter unten wird der Inhalt galliger, grünblau. Die Schleimhaut blasser, nicht mehr gequollen. Lymphapparate des Darmes und Gekröselymphdrüsen unauffällig. ..."

7.2.4. Vergleich der von den Autoren erhobenen Befunde

Die Ameisensäurevergiftung verläuft unter den Zeichen der Vergiftung mit starken Mineralsäuren. Im Vordergrund stehen bei den angeführten Fällen die starken Verätzungen von Mund-

nöhle, Ösophagus, Magen und Duodenum. Die Verschorfung reicht bis in tiefere Schichten. Die schwarze Verfärbung ist durch die Umwandlung von Blut zu Hamatin am Ort der direkten Einwirkung bedingt. Besonderes Interesse verdient der von L u t z (1913) erhobene Befund, daß im unteren Anteil des Ösophagus die glatte Muskulatur zum Teil unscharf begrenzt und zu einer krümeligen Masse zerfallen ist. Mit Einschränkung darf auf besondere Empfindlichkeit der glatten Muskulatur gegenüber Ameisensäure geschlossen werden. Ähnliche Beobachtungen wurden von den anderen Autoren nicht mitgeteilt.

Mitscherlich, von den Autoren zitiert, zeigte 1845 Nierenveränderungen nach oraler Applikation von Ameisensäure. Lutz berichtet von starker Hyperämie der Nieren, sowie von bräunlich gekörnten Zylindern und roten Blutkörperchen in den Sammelrohren und Endothelabstoßungen in den größeren Gefäßen der Nieren. S c h n e i d e r (1928) erwähnt hyaline und granulierte Zylinder sowie Methämoglobin im Harn 18 Stunden nach der Vergiftung und nachfolgende anhaltende Anurie. Bei der Leichenöffnung fand er ebenfalls eine Hyperämie der Nieren. Histologisch wurde folgender Befund erhoben: "Glomeruli sehr zellreich, mit Blutungen im Zwischengewebe. Auch das interstitielle Gewebe zeigt kleinzelliges Infiltrat und

schlechte Kernfärbung ..." H o l z e r (1952) konnte an den Nieren keine Veränderung feststellen.

Diese Abweichungen und scheinbaren Widersprüche in den Befunden können größtenteils durch die verschiedenen Zeiten des Überlebens der Vergiftungen erklärt werden. So wurden die Vergiftungen um 2 1/2 Stunden (Holzer), 48 Stunden (Schneider) und 6 Stunden (Lutz) überlebt.

Es können jedoch nicht alle Fragen mit der Zeitdifferenz erklärt werden. So berichtet L u t z (1913) von Abstoßungen des Endothels in den Gefäßen der Nieren, ein Befund, der von den anderen Autoren nicht erhoben werden konnte. Diese und weitere offene Fragen können jedoch nur geklärt werden, wenn umfangreicheres Material veröffentlicht wird, was sicherlich möglich sein müßte, zumal M o e s c h l i n (1972) auf eine Zunahme der Ameisensäurevergiftungen in den letzten Jahren hinweist.

7.3. Die Ameisensäurevergiftung am Beispiel des von M o e s c h l i n beschriebenen Falles

E s c h e r , K i ß l i n g und M o e s c h l i n (1970) beschrieben einen Fall schwerer Ameisensäurevergiftung. Ein 31jähriger Mann trank 100 ml 85 %ige Ameisensäure in suicidalen Absicht. Bei der Einlieferung in die Klinik, 45 Minuten nach dem Ereignis, konnte folgender Befund erhoben werden: "Beim Eintritt in die Klinik am 12.11.1969, 45 Minuten nach dem Ereignis, fanden wir einen blassen, stark schwitzenden Patienten, mit freiem Sensorium, dessen Kreislauf mit einem Blutdruck von 130/80 und einem gut gefüllten, regelmäßigen Puls von 84, kompensiert war.

Als Hauptbefund stellten wir Verätzungen an den Lippen, der Zunge und der Mundhöhle fest, aus welcher dunkles Blut strömte. Die physikalische Untersuchung von Herz und Lunge ergab außer einem verlängerten Expirium und vorwiegend trockenen AG keinen pathologischen Befund. Bei der Palpation des Epigastriums klagte der Patient über einen sehr starken Schmerz. (Der Patient leidet seit Jahren an einem chronischen Asthma bronchiale)".

Durch die resorbierte Ameisensäure kam es zu einem Abfall des Hämoglobins auf 10,9 g% und Anstieg des Bilirubins auf 2,09 mg%. Ferner kam es zu einer Hämaturie und Ansteigen des

Harnstoffes auf maximal 351 mg% am 16. Tag. Ende der zweiten Woche fiel infolge einer Meläna das Hämoglobin bis auf 5,3 g%. Röntgenaufnahmen am 15. Tag zeigten eine blinde Ösophagusfistel nahe der Bifurkation und eine blinde Ausstülpung im unteren Drittel des Ösophagus. Des weiteren bestand eine Ausweitung des Ösophagus und schwere Schleimhautdestruktionen und Ulcerationen.

E s c h e r , K i s l i n g u n d M o e s c h l i n
(1970) beschrieben hier einen Fall schwerer Ameisensäurevergiftung, der vor allem aufgrund der langen Beobachtungszeit besonderes Interesse verdient. In Übereinstimmung mit den Sektionsbefunden fanden sich hier starke Verätzungen des oberen Verdauungstraktes, toxische Nephropathie, Begleitperikartitis und Mediastinitis. Die hier aufgetretene Hämolyse wurde von Autoren der anderen Fälle nicht erwähnt, war jedoch aufgrund der Untersuchungen von R i e t b r o c k (1967, 1968, 1969) zu erwarten.

7.4. Die Therapie der Ameisensäurevergiftung am Hand des o.s. Falles

In dem o.a. von Escher, Kießling und Moeschlin (1970) beschriebenen Fall, konnte der Patient nach 4 1/2 Monaten nach dem Ereignis beschwerdefrei nach Hause entlassen werden.

Der Patient erhielt bei Eintritt in die Klinik, 45 Minuten nach dem Ereignis, sofort ein Milch-Eiweiß-Magnesium-Usta-Getränk und Novesin zur Schmerzstillung. Mit Penicillin/Streptomycin und Pyopen wurde sofort mit einer antibiotischen Abschirmung begonnen, zur Sedierung wurde Valium verabreicht.

Innerhalb von 48 Stunden normalisierte sich der Blut-pH nach Infusion von 1000 ml 4 %igem Na-Bicarbonat. Am 2. Krankheitstag wurde mit täglich 200 mg Ultracorten-H eine Cortisontherapie eingeleitet. Nach Abfall des Hb auf 5,3 g% am 17. Tag konnte nach 12 Bluttransfusionen und Fortsetzung der Cortisontherapie unter antibiotischer Abschirmung eine Besserung erzielt werden. Die Ernährung erfolgte bis zum 63. Tag parenteral. Aufgrund der starken Verätzungen und der damit verbundenen Veränderungen der Speiseröhre mußte mehrmals eine Ösophagusbougieierung vorgenommen werden. Zur Umstellung auf Sonderernährung wurde der Patient in die Chirurgie verlegt,

wo später eine Gastrostomie vorgenommen werden mußte. Der Patient konnte nach 4 1/2 Monaten aus der Klinik entlassen werden.

Die weiterhin notwendige Ösophagusbougie-
rung wurde ambulant vorgenommen. 6 Monate nach der Entlassung mußte ein artifi-
zieller Ösophagus angelegt werden, infolge zunehmender Steno-
sierung.

8. Vergiftungen und Verätzungen mit Ameisensäure im Kindesalter

8.1. Statistische Angaben

Untersucht wurden alle Fälle von Vergiftungen und Verätzungen, welche an der Universitätskinderklinik Erlangen in der Zeit von Januar 1972 bis Mai 1974 behandelt wurden. Hiermit wurde die Arbeit von G e l d m a c h e r (1972) fortgesetzt, der die an dieser Klinik behandelten Vergiftungsfälle von April 1957 bis Dezember 1971 untersuchte.

G e l d m a c h e r (1972) gibt für diesen Zeitraum keinen Fall von Ameisensäurevergiftung oder Ameisensäureverätzung an.

Im Untersuchungszeitraum von Januar 1972 bis Mai 1974 fanden sich zwei Fälle von Verätzungen mit Ameisensäure und ein Fall von Ameisensäurevergiftung. Die beiden Fälle mit Ameisensäureverätzung wurden am 8.6.1973 und am 25.6.1973 in die Klinik eingewiesen, die Ameisensäurevergiftung ereignete sich am 26.5.1973.

Auffallend ist hier der kurze zeitliche Abstand von einem Monat, innerhalb dem die Fälle zur Aufnahme gelangten. In allen diesen Fällen wurden von den Kindern Entkalkungsmittel mit hoher Ameisensäurekonzentration oral aufgenommen.

Die von M o e s c h l i n (1972) beschriebene Häufung von Unfällen mit Ameisensäure, seit deren Verwendung als Entkalker im Haushalt, kann jedoch bei dieser Untersuchung nicht bestätigt werden.

8.2. Darstellung der Fälle

8.2.1. Vergleich der Unfallhergänge

Die Unfallhergänge gleichen sich in den aufgefundenen drei Fällen sehr stark, sie werden deshalb vergleichend dargestellt. Bei Fall 1 und Fall 2 handelt es sich um Ameisensäureverätzungen, bei Fall 3 um eine Ameisensäurevergiftung.

Fall 1 B. B. 2 1/2 Jahre, männlich

"Die Mutter beobachtete am 8.6.1973 gegen 18 Uhr, wie das Kind eine Flasche Didax geöffnet in Händen hielt und laut schrie. Im Gesicht waren weißliche Flecken um den Mund zu erkennen. Die Mutter bespritzte die Flecken mit Wasser und brachte das Kind in die Klinik.

Aufnahme 8.6.1973 - 18.45 Uhr

Fall 2 G. H. 9 Monate, männlich

"Das Kind erwischte am 25.6.1973 gegen 14 Uhr im Beisein der Mutter eine Flasche "Kalk-Frei" und kippte sie um. Die dabei auslaufende Flüssigkeit wurde von dem Säugling seitlich abgeleckt. Das Kind schrie sofort. Im Mundbereich und an den Lippen zeigten sich weißliche Flecken. Die Mutter entriß dem Kind die Flasche und versuchte ihm Milch zu geben. Die Nahrungsaufnahme wurde verweigert. Durch die Hausärztin erfolgte die sofortige Einweisung in die Klinik."

Aufnahme 25.6.1973 - 14.20 Uhr

Fall 3 Y. C. 14 Monate, männlich

"Die Mutter beobachtete, wie das Kind am 26.5.1973 gegen 14 Uhr eine Flasche "Kalk-Frei" ausschüttete. Das Kind schrie laut, würgte und erbrach. Die Mutter versuchte dem Kind Milch zu geben, die Nahrungsaufnahme wurde jedoch verweigert. Vom Arzt wurde die sofortige Einweisung in das nächste Kreiskrankenhaus angeordnet, von dort wurde der kleine Patient gleich nach Erlangen weiter verlegt. Während des Transportes kam es zu häufigem, schaumigen Erbrechen."

Aufnahme 26.5.1973 - 15.30 Uhr

Es fällt bei allen drei Berichten auf, daß sich die Unfälle immer im Beisein der Mutter ereigneten. In allen Fällen wurde als Unfallort die Küche angegeben, wo sich die Kinder aufhielten, während die Mütter mit Hausarbeiten beschäftigt waren und ein stark ätzendes Reinigungsmittel in die Hände der Kinder gelangte.

Es dürfte somit berechtigt sein, von einer Nachlässigkeit von seiten der Mütter zu sprechen. Erwähnenswert ist auch die Tatsache, daß es sich bei B. B. (Fall 1) um einen sogenannten "Unfäller" handelt. Dieses Kind wurde bereits viermal wegen verschiedener Intoxikationen in der Klinik behandelt.

8.2.2. Befunde und Behandlung der Verätzungsfälle

Fall 1 B. B.

"Bei Aufnahme des 2 1/2jährigen Kleinkindes sind Atmung und Kreislauf unauffällig. Das Kind schreit. Perioral, sowie am linken Unterarm und am linken Handrücken zeigen sich Verätzungen 1. Grades. Die Lippen sind geschwollen und weißlich belegt. Rachenhinterwand und Tonsillen sind gerötet."

Das Kind wurde lokal mit Actihämylsalbe behandelt und zur Beobachtung auf der Wachstation aufgenommen. Auf Betreiben der Eltern wurde das Kind am nächsten Tag wieder entlassen. Rachenhinterwand und Tonsillen zeigten bei der Entlassungsuntersuchung keinen pathologischen Befund.

Fall 2 G. H.

"Zur Aufnahme wurde ein 9 Monate alter Säugling gebracht. Geringe rachitische Zeichen. In Kinnmitte war ein etwa 1 cm breiter weißlicher Streifen mit umgebendem roten Hof sichtbar. Die Lippenschleimhaut innen war verquollen. Die linke Wange war ebenfalls weißlich verquollen und glasig. Zunge, Gaumen und Rachenring zeigen normalen Befund."

Als lokale Maßnahme wurde dem Säugling Tee mit 10 % Calciumglukonat gegeben, was jedoch zu reichlich $\frac{1}{3}$ wieder erbrochen wurde. Vorbeugend wurde eine Cortisontherapie unter antibiotischer Abdeckung eingeleitet. Laryngoskopisch stellten sich am folgenden Tag kleine, oberflächliche weiße Beläge im lateralen Hypopharynx dar. Schluck- oder Atembeschwerden wurden nicht festgestellt. Auf Betreiben der Eltern wurde das Kind am Tag nach der Aufnahme entlassen. Zur weiteren ambulanten Behandlung und zur Ösophaguskontrolle wurde

das Kind nicht wieder vorgestellt.

Die geringen Mengen an Ameisensäure, die in beiden Fällen aufgenommen wurden, bewirkten nur lokale Verätzungen. Das Bild gleicht dem bei Verätzungen mit starken Mineralsäuren. Obwohl es auch hier sicherlich zur Resorption von Ameisensäure kam, konnte die Therapie auf die Behandlung der lokalen Verätzungen beschränkt werden.

8.2.3. Verlauf und Therapie eines Falles mit Ameisensäurevergiftung

Fall 3 Y. C.

Bei der Aufnahme des 14 Monate alten Kleinkindes konnte folgender Befund erhoben werden:

"14 Monate altes Kleinkind mit stridöser Atmung. Lungen beidseits frei. Uvula ballonartig, gut haselnußgroß aufgequollen. Regional begrenzte Schwellung am Ösophaguseingang. Druckschmerz im Epigastrium. Sonst keine weiteren pathologischen Befunde."

Auf der Intensivstation wurde dem kleinen Patienten sofort Calcium verabreicht. Die Dosierung und die Art der Darreichung sind leider nicht mehr eruierbar, da dieses Medikament

nicht im Krankenblatt aufgeführt ist. Gleichzeitig wurde eine Cortisonbehandlung mit 3x 10 mg Urbason unter antibiotischer Abdeckung mit 3x 500 mg Totocillin eingeleitet. Die Ernährung mußte parenteral erfolgen. Am folgenden Tag waren die Schwellungen an der Uvula und am Ösophaguseingang zusammengefallen. Mund-, Zungen- und Rachenschleimhaut waren von einem weißlichen Belag überzogen. Am 3. Behandlungstag begannen sich die Nekrosen vom Mundeingang her fortschreitend abzulösen. Am 4. Behandlungstag schwanden die Schmerzen im Epigastrium. Die Zungen- und Wangenschleimhaut war gut durchblutet. Die parenterale Ernährung konnte abgesetzt werden. Der kleine Patient wurde auf die Allgemeinstation verlegt. Die antibiotische Abschirmung wurde bereits am Vortag abgesetzt, die Cortisongaben wurden auf 3x 5 mg reduziert. Die Therapie dieses Falles ist in Tabelle 8 nochmals dargestellt.

Obwohl sich im allgemeinen Befinden, als auch in den Laborbefunden kein sicherer Anhalt für eine Vergiftung zeigte, darf dieser Fall aufgrund der Symptomatik, als auch der Zeit zwischen Unfallereignis und Therapiebeginn, als Intoxikation angesehen werden. Hierfür sprechen vor allem die ausgedehnten Verätzungen und der über längere Zeit bestehende Druckschmerz im Epigastrium, die auf eine größere Menge von Ameisensäure schließen lassen. Da zwischen dem Ereignis und

dem Therapiebeginn 90 Minuten lagen, dürfte eine teilweise Resorption der aufgenommenen Ameisensäure vorgelegen haben. Es ist wohl auf die Gabe von Calcium, das sich mit Ameisensäure zu Calciumformiat verbindet, zurückzuführen, daß eine ausgeprägte Vergiftungssymptomatik in diesem Falle fehlt.

Der kleine Patient konnte 15 Tage nach dem Ereignis aus der stationären Behandlung entlassen werden. Bei der Entlassung fand sich kein Hinweis auf sichtbare narbige Veränderungen im Rachen. Die Cortisontherapie sollte jedoch durch den Hausarzt fortgesetzt werden, um Ösophagusstrikturen zu vermeiden. Eine ambulante Nachuntersuchung sollte 2 Monate nach der Entlassung erfolgen. Der Patient blieb jedoch nach kurzer Zeit der weiteren Behandlung durch den Hausarzt fern.

26.	27.	28.	29.	30.	31.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.
Behandlungstag													
May 1973													
Totocillin													
3 x 500 mg	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Tanderil													
3 x 1/2	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Urbason													
3 x 10 mg	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
3 x 5 mg	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Auxilon-Spray	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Ernährung parenteral	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Tee	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Breie	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Kleinkinderkost													
Calcium													
einmalig am 26.													

Tabelle 8 Therapie der Ameisensäurevergiftung
Auszug aus dem Krankenblatt Y. C.

8.3. Angaben zu den aufgeführten Entkalkern

In den drei Fällen waren es jeweils handelsübliche Entkalkungsmittel, welche Ameisensäure in hoher Konzentration enthalten. Diese Mittel finden im Haushalt Verwendung bei der Entkalkung von Heißwassergeräten, Luftbefeuchtern und der Entfernung von Kesselstein in Töpfen.

Das Entkalkungsmittel Didax enthält als Hauptbestandteil 75 %ige technische Ameisensäure, das Mittel Kalk-Frei enthält eine 73 %ige technische Ameisensäure. Auf den Plastikflaschen, in welchen diese Mittel in den Haushalt kommen, wird nur nebenbei auf die ätzende Wirkung dieser Entkalker hingewiesen. Beide Produkte sind in Plastikflaschen mit einfachen Schraubverschlüssen abgefüllt, welche von Kleinkindern auch ohne Schwierigkeiten zu öffnen sind. Zu erwähnen ist ferner, daß das Produkt Didax in einer leuchtend roten Plastikflasche auf dem Markt erscheint.

Es sei hier nochmals auf den Beschluß der Schweizerischen Giftkommission hingewiesen, wonach die Konzentration von Ameisensäure auf maximal 20 % in den Entkalkungsmitteln beschränkt wurde. Wenn auch die von M o e s c h l i n er-

wähnte Zunahme der Ameisensäurevergiftungen hier nicht bestätigt werden konnte, so darf doch angenommen werden, daß bei einer entsprechenden Beschränkung in Deutschland die erwähnten Fälle nicht aufgetreten wären.

9. Diskussion

Das Vorkommen von Ameisensäure im menschlichen Organismus ist schon seit den Zeiten *Thudicums* (1877) bekannt. Durch die Anwendung radiologischer Methoden konnte die Rolle der Ameisensäure im Stoffwechsel weitgehend geklärt werden.

Staneilin, Stokstad und Winchell (1970) fanden, daß nach Injektion von Ameisensäure bei gesunden Versuchspersonen diese zu 26 % zu CO_2 verbrannt und zu ca. 1 % im Harn ausgeschieden wird. Es liegen jedoch keine Ergebnisse über den quantitativen Einbau der dem Organismus zugeführten und intermediär entstandenen Ameisensäure in viele Verbindungen vor. Ebenso ist die Frage der Herkunft und Menge, der beim Abbau vieler Verbindungen gebildeten Ameisensäure noch offen.

Zum Nachweis der Ameisensäure wurden einige gebräuchliche Methoden beschrieben. Die in der neueren Literatur angegebenen Normalwerte für Ameisensäure wurden nach der von *Rietbrock und Hinrichs* (1964) veröffentlichten Methode ermittelt. Vergleicht man diese wenigen Werte, fallen die großen Schwankungen sofort auf, wie aus folgender Zusammenstellung ersichtlich ist:

Tabelle 9 Vergleich der von verschiedenen Autoren ermittelten Ameisensäurekonzentration im Blut und im Harn des Menschen

Autor	Ameisensäurekonzentration in mg/100 ml		
	Harn	Blut bzw. Plasma	
Zeyen	1931 -	5,7	
Droller	1932 -	4,8	
Rietbrock-Pricer	1957 1,15	-	
Rietbrock-Hinrichs	1964 1,30	0,5	
Malorny	1969 1,42 (Mittelwert)		
	0,7 - 2,52 (Spanne)	0,46 u. 1,82	

Ein Vergleich dieser Werte zeigt, daß die Bestimmung der Ameisensäurekonzentration für diagnostische Zwecke zur Zeit nicht geeignet sein dürfte. Um Aussagen zu diesen Werten zu machen, müßte ein größeres Kollektiv untersucht werden.

Es stehen noch Untersuchungen zu den von Z e y e n (1931) erwähnten nahrungsbedingten Schwankungen der Ameisensäurekon-

zentration in Blut und Harn aus. Im Tierexperiment konnten nahrungsbedingte Schwankungen der Ameisensäureausscheidung nachgewiesen werden (R i e t b r o c k , M a l o r n y 1969).

Stoffwechselversuche mit Ameisensäure in Verbindung mit Untersuchungen zu deren Toxizität (M a l o r n y 1969) ergaben, daß im Stoffwechsel keine Kumulation erfolgt. Die an Mäusen ermittelte LD_{50} dieser Säure lag bei 1,1 g/kg.

Die chronische Zufuhr von Ameisensäure bei Ratten ergab keinen pathologischen Befund. Die höhere Toxizität für Kalium- und Calciumformiat dürfte auf der Eigentoxizität der Kationen beruhen. Die schon seit langem in der Konservenindustrie verwendete Ameisensäure und deren Salze sind innerhalb der gesetzlich zulässigen Höchstmengen unschädlich. Der 1972 veröffentlichte MAK-Wert für Ameisensäure liegt bei 5 ppm. Der zur Zeit empfindlichste Nachweis für Ameisensäure kann mit der von H e n k e l (1971) veröffentlichten Methode bis zu einer Konzentration von 200 ng/5 ml, entsprechend 40 ppm, erbracht werden.

Als toxisches Agens der Methanolvergiftung kann heute die Ameisensäure angesehen werden (R i e t b r o c k 1969, H i n r i c h s 1969). Die bei der Methanolvergiftung beim

Hund auftretende metabolische Acidose konnte in gleicher Weise bei intravenöser Gabe von Ameisensäure beobachtet werden. Die Therapie beruht auf einer Unterdrückung der Ameisensäureakkumulation durch Gabe von Äthanol und Pufferlösungen. Die Oxydation von Methanol ist jedoch noch nicht völlig geklärt.

Veterinärmedizinisch wurde von der Verwendung von Ameisensäure bei Infektionen mit *Candida albicans* bei Rebhühnern berichtet. Hierbei konnten mit Ameisensäure als Therapeutikum und Prophylaktikum gute Ergebnisse erzielt werden. Angaben zum Wirkungsmechanismus stehen jedoch noch aus.

Die Ameisensäurevergiftung verläuft unter dem Bild der Verätzung mit starken Mineralsäuren. Nach oraler Aufnahme kommt es im Magen sehr schnell zur Resorption. Durch Gabe von Calciumglukonat kann die Resorption gestoppt werden. Schädigungen der Erythrozyten und Nierenschäden wurden in den Sektionsberichten beschrieben. Zur Bekämpfung der metabolischen Acidose empfiehlt sich die Gabe von Natriumbicarbonat (Rietbrock, Herken, Henschler 1969). Die von Moeschlin (1972) beschriebene Zunahme von Ameisensäurevergiftungen konnte weder durch Veröffentlichungen neueren Datums noch bei eigenen Untersuchungen an der

Universitätskinderklinik Erlangen bestätigt werden. Im Zeitraum von 17 Jahren fanden sich 2 Fälle von Ameisensäureveratzungen und 1 Fall von Ameisensäurevergiftung. In all diesen Fällen wurden von den Kindern Entkalker mit hohem Ameisensäureanteil oral aufgenommen.

Im Zusammenhang mit Entkalkungsmitteln darf auf die von M o e s c h l i n (1972) erwähnte Beschränkung der Ameisensäurekonzentration in diesen Mitteln durch die Schweizerische Giftkommission hingewiesen werden. Über Spätschäden kann in der eigenen Untersuchung nicht berichtet werden, da die Patienten der weiteren ambulanten Kontrolle fernblieben.

10. Zusammenfassung

Die Arbeit berichtet über die Rolle der Ameisensäure im Stoffwechsel, insbesondere über deren Entstehung beim Abbau vieler Verbindungen und ihrer weiteren Verwendung als körpereigene Verbindungen. Zum Nachweis der Ameisensäure werden einige gebräuchliche Methoden beschrieben.

Stoffwechseluntersuchungen, sowie Toxizitätsprüfungen ergaben die Unschädlichkeit der Ameisensäure als Konservierungsmittel innerhalb der im Lebensmittelgesetz festgelegten Höchstmenge. Schwierigkeiten bei der Einhaltung der Konzentration bei der Konservierung ergaben sich durch Entstehung von Ameisensäure beim Zerfall von Fischprotein, sowie dem unterschiedlichen Gehalt dieser Säure in Orangen entsprechend ihrer Herkunft.

Veterinärmedizinisch konnten mit Ameisensäure als Therapeutikum und Prophylaktikum bei Candidainfektionen bei Rehbühnern gute Erfolge erzielt werden.

Die Ameisensäure gilt heute als toxisches Agens bei der Methanolvergiftung. Vergiftungen mit Ameisensäure verlaufen unter dem Bild von Verätzungen mit Mineralsäuren. Durch die schnelle Resorption dieser Säure im Magen kommt es sehr schnell zu einer Acidose, Schädigungen der Erythrozyten und Nierenschäden.

Eigene Untersuchungen an der Universitätskinderklinik Erlangen ergaben 2 Fälle von Verätzung und 1 Fall einer Vergiftung mit Ameisensäure in einem Zeitraum von 17 Jahren.

Antonacopoulos N. Die Bestimmung der Ameisensäure in
Fischerzeugnissen
Informationen für die Fischwirtschaft H 1, 10.
Jhrg. (1963)

Arnstein H.V.R. und Neuberger A. The effect of cobalmin
on the quantitative utilization of serine, glycine
and formate for the synthesis of choline and methyl
groups of methionine
Biochemic J. 55, 259 (1963)

Bach St.J. The metabolism of monocarbon compounds in the
mammal with special reference to formic acid
Erg. Physiol. 48, 529 (1955)

Berg P. A study of formate utilization in pigeon liver
extract
J. of biol. Chem. 205, 145 (1953)

Borgmeyer H., Mies R., Braun W. Über die Ameisensäureaus-
scheidung nach Methanol- und Na-Formiat-Belastung
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.
260, 96 (1968)

- Buchanan J.M., Schulman M.P. Reactions of formate and inosinic acid and an effect of citrovorum factor
J. of biol. Chem. 202, 241 (1953)
- Buss J., Kuschinsky K., Kewitz H., Koransky W. Enterale Resorption von Formaldehyd
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 247, 380 (1964)
- Cohen S.M., Ertürk E., Bryan G.T. Carcinogenicity of formic acid 2-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl)-hydracide in Swiss mice
Cancer Res. Vol. 30, 4, 906 (1970)
- Cooper, J.R., Kini M.M., Biochemical aspects of methanol poisoning
Biochem. Pharmacol. 11, 405 (1962)
- Dakin, H.D., Jenney N.W., Wakeman A.J. Studies on the conditions affecting the formation and excretion of formic acid
J. of biol. Chem. 14, 341 (1913)

- Dorst F.W. Vorsicht beim Arbeiten mit konz. Ameisensäure
Praxis der Naturwissenschaften, H 6, 14. Jhrg. (1965)
- Droller, H. Detection of small quantities of formic acid
in blood and tissues
Hoppe-Seylers Z., 211, 57 (1932)
- Escher, J., Kißling U., Moeschlin S. Ein Fall von schwerer
Ameisensäurevergiftung
Festschrift Franz Borbély zu seinem 70. Geburtstag:
Aktuelle Probleme der Toxikologie und angrenzender
Gebiete
Verlg. Schweiz. Toxik. Inform. Zentr. XII, S. 43,
Zürich 1970
- Friedmann B., Nakada H.I., Weinhouse S. A study of the
oxidation of formic acid in the folic acid-deficient
rat
J. of biol. Chem., 210, 413 (1954)
- Geldmacher J.H. Vergiftungen im Kindesalter
Inaugural-Dissertation, Universität Erlangen
August 1972

- Greenberg G.R. De novo synthesis of hypoxanthine via
inosine-5-phosphate and inosine
J. biol. Chem., 190, 611 (1951)
- Greenberg G.R. A formylation cofactor
J. Amer. Chem. Soc., 76, 1458 (1954)
- Gutenmann W.H. Metabolic studies with ¹⁴C herbicide (Herbisan)
herbicide in the dairy cow
J. Agr. Food Chem., 19, 200 (1971)
- Handler P., Bernheim M.L.C., Klein J.R. The oxidative
demethylation of sarcosine to glycine
J. of biol. Chem., 138, 211 (1941)
- Henkel H.G. Gaschromatographic analysis of low boiling
fatty acids in biological media
J. Chromatogr., 58, 201 (1971)
- Herken W., Rietbrock N. The influence of blood-pH on
ionization, distribution and toxicity of formic acid
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path.
260, 142 (1968)

Herken W., Rietbrock N., Henschler D. Zum Mechanismus der
Methanolvergiftung
Arch. Toxikol., 24, 214 (1969)

Hey W., Thiess A.M. Zur Toxizität des Chlorameisensäure-
methylesters
Arch. Toxikol. 23, 186 (1968)

Holzer F.J. Tödliche Vergiftung durch konzentrierte
Ameisensäure (Amosil)
Arch. Toxikol., 14, 17 (1952)

I C I Druckschrift Chloroformic esters Technical
Service Note, No TS/C/2056/1

Jaenicke L., Wilmanns W. Der Stoffwechsel der Folsäure
und der Einkohlenstoffeinheiten
Klin. Wschr., 41, 1029 (1963)

Karlson Kurzes Lehrbuch der Biochemie
Thieme Verlag, Stuttgart (1970)

- Kewitz, H., Schelde E. Ausscheidung und Verteilung von
Hexamethylentetramin und Formaldehyd
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.,
259, 211 (1968)
- Kotake Y., Iwao J. Studien über den intermediären Stoff-
wechsel des Tryptophans
Hoppe-Seylers Z., 195, 139 (1931)
- Krecke, Sessner, Busch, Strauch, Müller Klinik und Therapie
der Essigsäure-Intoxikation
Med. Welt, 1962, 2253
- Lebensmittelgesetz Verordnungen zum Lebensmittelgesetz (V)
Ärztliche Mitteilungen, H 7, 265 (1960)
- Levy L., Coon M.J. Biosynthesis of histidine from radioactive
acetate and glucose
J. of biol. Chem., 208, 691 (1954)
- Lindner bei Malorny 1969

Lutz W. Zur Kenntnis der Ameisensäurevergiftung

Vjschr. gerichtl. Med., 64, 239 (1913)

Mackenzie C.G. Formation of formaldehyde and formate in
the bioxidation of the methylgroup

J. of biol. Chem., 186, 351 (1950)

Mackenzie C.G., Johnson J.M., Frisell W.B. The isolation
of formaldehyde from demethylaminoethanol, dimethyl-
glycine, sarcosine and methanol

J. of biol. Chem., 203, 743 (1953)

Malorny G. Die akute und chronische Toxizität der Ameisen-
säure und ihrer Formiate

Zeitschrift für Ernährungswissenschaft 9, 332 (1969)

Malorny G. Stoffwechselversuche mit Natrium-Formiat und
Ameisensäure beim Menschen

Zeitschrift für Ernährungswissenschaft 9, 340 (1969)

malorny G., Rietbrock N. Nahrungsabhängige Ausscheidung
von Formaldehyd und Ameisensäure im Urin bei Katzen

V., 49, 520 (1962)

Malorny G., Rietbrock N., Schneider M. Schicksal des resorbierten Formaldehyds
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.,
247, 381 (1964)

Malorny G., Rietbrock N., Schneider M. Die Oxydation des Formaldehyds zu Ameisensäure im Blut, ein Beitrag zum Stoffwechsel des Formaldehyds
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.,
250, 419 (1965)

Matsuoka Z., Yoshimatsu N. Über eine neue Substanz, die aus Tryptophan im Tierkörper gebildet wird
Hoppe-Seylers Z., 143, 206 (1925)

Moeschlin S. Klinik und Therapie der Vergiftungen
S. 216, Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

Muntz J.A. The inability of choline to transfer a methyl group directly to homocysteine for methionine formation
J. of biol. Chem., 182, 489 (1950)

- Nishikawa K. The fate and urinary metabolites of
thiamine-propyl-disulfide in rabbit and man
Biochem. Pharmacol., 18, 1221 (1969)
- Opitz E., Neugebauer G., Malorny G. Die Bedeutung der
Leber im Stoffwechsel des Formaldehyds und der
Ameisensäure
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.,
257, 50 (1967)
- Paar, D., Heimsoth V., Werner M., Bock K.D. Verbrauchs-
koagulopathie als Ursache hämorrhagischer Diathese
bei akuter Essigsäure-Intoxikation
Dtsch. Med. Wschr., 93, 206 (1968)
- Plaut, G.W.E., Lardy H.A. Incorporation of the carbons of
acetone, formate and carbonate into acetoacetate
J. of biol. Chem., 186, 705 (1950)
- Price T.D., Rittenberg D. The metabolism of acetone
J. of biol. Chem., 185, 449 (1950)
- Rabinowitz, Pricer siehe Rietbrock und Hinrichs (1964)

Rapoport S.M. Medizinische Biochemie

VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1969), 5. A.

Rietbrock N. Antidottherapie der Methylalkoholvergiftung

Arch. Toxikol., 24, 56 (1968)

Rietbrock N. Kinetik und Wege des Methanolumsatzes

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.,
263, 88 (1969)

Rietbrock N. Formaldehydroxydation bei der Ratte

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.,
251, 189 (1965)

Rietbrock N., Freundt K.J., Herken W. On methanol oxidation
by microsomal enzymes

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.,
260, 191 (1968)

Rietbrock N., Herken W. Organverteilung und Ausscheidung
von Procainamid bei der Ratte in Abhängigkeit vom
pH-Gradienten

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.,
264, 99 (1969)

Rietbrock N., Herken W., Heberlein W. Unterschiedliche Beeinflussung des Methanolstoffwechsels durch Äthanol und Tolbutamid

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.,
264, 298 (1969)

Rietbrock N., Herken W., Henschler D. Wirkung von Trispuffern (THAM) und Natriumbicarbonat auf die metabolische Acidose bei der Methanolvergiftung des Hundes
Arch. Toxikol., 24, 229 (1969)

Rietbrock, N., Hinrichs W.D. Eine einfache Methode zum quantitativen Nachweis der Ameisensäure in Harn und Blut des Menschen
Klin. Wschr., 42, 981 (1964)

Rietbrock N., Säger U. Einfluß intermittierender Äthanolgaben auf den Methanolumsatz im Hund
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.,
257, 57 (1967)

Rietbrock N., Stieren B., Malorny G. Beeinflussung des Methanolstoffwechsels durch die Folsäure
Klin. Wschr., 44, 1318 (1966)

- Reuter, Lieb, Weyrich Gifte und Vergiftungen in der
 gerichtlichen Medizin
Verlag Urban und Schwarzenberg, Wien 1938
- Römpp H. Chemie Lexikon, Franck'sche Verlagsbuchhandlung,
 Stuttgart 1962
- Rother H. über die Bestimmung von Ameisensäure in alkohol-
 freien Getränken und den natürlichen Ameisensäure-
 gehalt von Orangensäften
Der Naturbrunnen (Ref.: Zick-Zack-Werke, Rud. Wild,
Heidelberg) (1962)
- Sakami W. The conversion of glycine into serine in the
 intact rat
J. of biol. Chem., 178, 519 (1949)
- Sakami W. The formation of the β -carbon of serine from
 choline methyl groups
J. of biol. Chem., 179, 495 (1949)
- Sakami W., Lafaye J.M. The metabolism of acetone in the
 intact rat
J. of biol. Chem., 193, 199 (1951)

- Sakami W., Welch A.D. Synthesis of labile methyl groups
by the rat in vivo and in vitro
J. of biol. Chem., 187, 379 (1950)
- Salkowski E. Über die Entstehung der Ameisensäure im Or-
ganismus
Hoppe-Seylers Z., 104, 161 (1919)
- Schneider P. Tödliche Vergiftung durch Ameisensäure
Beiträge zur gerichtlichen Medizin, 7, 212 (1928)
- Schüppel, R., Soehring K. Vermehrte Ameisensäure-Ausschei-
dung - Ein Maß für gesteigerte Demethylierungsvor-
gänge in vivo?
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.
251, 109 (1965)
- Shemin D. The biological conversion of L-serine to glycine
J. of biol. Chem., 162, 297 (1946)
- Simon A. Über einen Fall akuter Formaldehydvergiftung
mit nachfolgender tödlicher Milchaspilation
Arch. Toxikol., 21, 279 (1966)

- Soucy R., Bouthillier L.P. Metabolic fate of the 2-atom of the imidazole nucleus in the histidine molecule, studied by means of radiocarbon
Rev. Canad. Biol., 10, 290 (1951)
- Sprinson D.B., Rittenberg D. The metabolic reactions of carbon atom 2 of L-histidine
J. of biol. Chem., 198, 655 (1952)
- Stahelin H.B. Stokstad E.L.R., Winchell H.S. Formate oxidation and its incorporation into uric acid in folic acid deficiency
J. nucl. Med. 11, 247 (1970)
- Stekol J.A., Weiss S., Weiss K. Vitamin B₁₂ and folic acid in the synthesis of choline in the rat
Arch. of Biochem. and Biophysics, 36, 5 (1952)
- Steppuhn O., Schellbach H. Über die Ameisensäure als Zwischenprodukt der tierischen Zuckerspaltung
Hoppe-Seylers Z., 80, 274 (1912)

Strateman K., Brendt W., Herken W., Rietbrock N. The
folate content as a limiting factor for formate
detoxication and methanol metabolism

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.
260, 208 (1968)

Stumper R. Über die Ameisensäure-Sekretion der Formionen
Naturwissenschaften 51, 277 (1964)

Thiess A.M., Hey W. Über eine tödliche verlaufende Chlor-
ameisensäuremethylester-Intoxikation sowie 13 weitere
Beobachtungen mit Gesundheitsschädigungen nach Ein-
wirkung von Chlorameisensäuremethylester
Zbl. Arbeitsmed., 18, 141 (1968)

Thidicum Jl. W. Über Essigsäure, Ameisensäure und vermut-
lich schwefelige Säure und salpetrige Säure aus
Menschenharn
Pflügers Arch., 15, 12 (1877)

Vercos J.E. The metabolism of formic acid in sheep
Br. J. Nutr., 19, 523 (1965)

Wood N.A. Treatment of established infections of candidiasis in partridges with formic acid
Vet. Rec., 87, 656 (1970)

Wood N.A. Formic acid as a prophylactic for candidiasis in partridges
Vet. Rec., 85, 78 (1969)

Wood N.A. The control of candidiasis in partridges with formic acid
Vet. Rec., 84, 443 (1969)

Yang S.F. A simple method for assay of C¹⁴-formic acid
Anal. Biochem., 32, 519 (1969)

Zeyen M. Das Verhalten der Ameisensäureausscheidung im Harn nach Zufuhr von Histidin
Z. klin. Med., 120, 128 (1932)

Herrn Prof. Dr. A. Windorfer danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik.

Herrn Dr. K. Richter danke ich für seine freundliche Unterstützung bei den Untersuchungen an der Universitätskinderklinik Erlangen.

Herrn Prof. Dr. H.-B. Wuermeling danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher - v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und für ihre stets in übergroßem Maße gewährte Hilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 26. April 1949 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Trautner und seiner Ehefrau Babette, geb. Wölfel, in Walkersbrunn, Kreis Forchheim, geboren. Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule Walkersbrunn. 1959 wechselte ich auf das städtische Wirtschaftsgymnasium in Nürnberg über, welches ich am 28. Juni 1969 mit dem Abitur verließ.

Am 1. Juli 1969 erfolgte meine Einberufung zum Wehrdienst. Nach meiner vorzeitigen Entlassung begann ich im Mai 1970 mit dem Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im August 1972 ab, das Staatsexamen im Januar 1976.

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197